

**НЕЙРО-**  
**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ**  
**АСПЕКТЫ**  
**ЭМОЦИОНАЛЬНОГО**  
**СТРЕССА И**  
**ЛЕКАРСТВЕННОЙ**  
**ЗАВИСИМОСТИ**

**ЛЕНИНГРАД 1978**



**НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА  
И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ**

**ЛЕНИНГРАД, 1978**



NEUROPHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE  
EMOTIONAL STRESS AND DRUG DEPENDENCE

Edited by A. V. Vaidman, M.D.  
Professor of Pharmacology, Corresponding Member  
of the Academy of Medical Sciences of the USSR

ЛЕНИНГРАД  
LENINGRAD



I. P. PAVLOV MEDICAL INSTITUTE OF LENINGRAD  
DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY

---

NEUROPHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE  
EMOTIONAL STRESS AND DRUG DEPENDENCE

Edited by A. V. Valdman, M. D.,  
Professor of Pharmacology, Corresponding Member  
of the Academy of Medical Sciences of the USSR

LENINGRAD 1978

1 ЛЕНИНГ  
МЕДИЦИ

НЕЙРОФА  
ЭМО  
И ЛЕКА

Под р  
про



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

1 ЛЕНИНГРАДСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ имени академика И. П. ПАВЛОВА

---

СБОРНИК ТРУДОВ КАФЕДРЫ ФАРМАКОЛОГИИ

## НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Под редакцией чл.-корр. АМН СССР  
профессора А. В. ВАЛЬДМАНА

ЛЕНИНГРАД, 1978



ПРОБЛЕМЫ ПСИХОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ПРОБЛЕМЫ ПСИХОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ПРОБЛЕМЫ ПСИХОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ПРОБЛЕМЫ ПСИХОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ПРОБЛЕМЫ ПСИХОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

Проблем  
альных про  
Увеличение  
торов, связа  
деятельности  
тивный поте  
ностью псих  
личных эмо  
приобретает  
стресса (ЭО  
лекарственн  
за последни  
ных совеща  
обобщении  
ляет собой  
сотрудников  
ках Всесою  
стрессы и и  
предыдущих  
кованы в сб  
и зоосоциал  
А. В. Вальд  
Учитыва  
факторов, с  
внимание у  
ционировани  
причем част  
ческом аспе  
ного и отри  
логическое  
«наказания»  
протективны  
дуально-тип  
ствия отдел  
ского эффек  
руются кри  
ния, вызван  
механизм во  
вегетативны  
средств на  
ции эмоцио  
злоупотребл  
психофизиол  
вызы



## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Вальдман А. В. Нейрофармакологические аспекты проблемы эмоционального стресса	7
Мартынихин А. В. Оценка эффекта транквилизаторов в стрессогенной ситуации по вызванным потенциалам коры головного мозга	13
Дмитриев А. В., Дулинец Л. А., Игнатов Ю. Д. Сравнительное изучение стресс-протективного действия транквилизаторов бензодиазепинового ряда в условиях клиники и в эксперименте	19
Васильев Ю. Н., Дмитриев А. В., Игнатов Ю. Д. Психо- и нейрофизиологический анализ антиноцицептивного эффекта и его роли в фармакологической коррекции эмоционального стресса болевого генеза	27
Андреев Б. В., Васильев Ю. Н., Косинский В. П., Марусов И. В. Некоторые аспекты изучения роли серотонинергических и холинергических нейромедиаторных систем при стрессе	38
Морозова А. С. Нейрохимические механизмы антиноцицептивного эффекта, возникающего при стимуляции глубоких структур мозга	48
Андреев Б. В., Аришанский Е. Ш., Галустьян Г. Э., Марусов И. В. Анализ роли серотонина и гамма-аминомасляной кислоты в эффекте диазепама на систему «награды»	56
Киселева О. В. Анализ эффектов транквилизаторов в ситуации эмоционального напряжения, вызванного одновременным раздражением систем позитивного и негативного подкрепления мозга	61
Козловская М. М. Значение эмоционального напряжения и его модуляции для реализации поведения избегания стресс-ситуации в связи с типологическими свойствами животных	66
Каткова Е. Б. Количественный анализ влияния психотропных средств на эмоционально-стрессовую поведенческую реакцию	77
Пошивалов В. П. Нейрофармакологические аспекты регуляции патологических поведенческих последствий хронического психосоциального стресса	88
Петряевская Н. В., Нестерович Н. А. Динамика эмоционально-стрессовой реакции у животных в условиях длительного эмоционального напряжения на фоне постоянного введения транквилизаторов	101
Медведев О. С., Степочкина Н. А., Дорохова М. И. Механизм возникновения ложноадаптационных вегетативных реакций при экспериментальном эмоциональном стрессе	109
Дорохова М. И. Влияние центральных гипотензивных средств на адаптационные гемодинамические реакции, вызванные раздражением эмоциогенных зон гипоталамуса	118
Екимов Е. Н., Цырлин В. А. Фармакологическое изучение регуляции барорецепторных рефлексов при активации структур гипоталамуса	127
Бравков М. Ф., Цырлин В. А. Фармакологическая коррекция изменений гомеостатических механизмов регуляции гемодинамики, обусловленных острым эмоциональным стрессом у животных в условиях свободного поведения	134
	181



Звартау Э. Э. Экспериментальное изучение роли эмоционально-негативных и эмоционально-позитивных систем мозга в механизме лекарственной зависимости . . . . .	143
Звартау Э. Э. Эмоционально-позитивные реакции при хроническом введении морфина и действие моноаминергических средств . . . . .	159
Паткина Н. А., Пошивалов В. П., Александров В. Н., Кравцова Е. Л. Изменения в поведении крыс в результате изоляции и хронического потребления этанола . . . . .	163

## CONTENTS

	Pages
Preface . . . . .	5
Valdman A. V. Neuropharmacological aspects of the problem of emotional stress . . . . .	7
Martynikhin A. V. Estimation of tranquillizers effect in stress-situation by cortical evoked potentials . . . . .	13
Dmitriev A. V., Dulinetz L. A., Ignatov Yu. D. Comparative study of stress-protective action of benzodiazepine tranquillizers under clinical and experimental conditions . . . . .	19
Vasiljev Yu. N., Dmitriev A. V., Ignatov Yu. D. Psycho- and neurophysiological analysis of antinociceptive effect and its role in pharmacological correction of pain-provoked emotional stress . . . . .	27
Andreev B. V., Vasiljev Yu. N., Kosinsky V. P., Marusov I. V. Some aspects of studies of the role of serotonergic and cholinergic neurotransmitter systems in stress . . . . .	38
Morosova A. S. Neurochemical mechanisms of antinociceptive effect evoked by deep brain structures stimulation . . . . .	
Andreev B. V., Arshansky E. Sh., Galustyan G. E., Marusov I. V. Analysis of the role of serotonin and GABA in influence of diazepam on reward system . . . . .	56
Kiseleva O. V. Analysis of tranquillizers effect in situation of emotional stress produced by simultaneous stimulation of the systems of positive and negative reinforcement . . . . .	61
Kozlovskaya M. M. The role of emotional tension and its modulation in realization of behavior of stress-situation avoidance with special reference to typological peculiarities of animals . . . . .	66
Katkova E. B. Quantitative analysis of the action of psychotropic drugs on emotional-stress behavioral reaction . . . . .	77
Poshivalov V. P. Neuropharmacological aspects of the regulation of pathological consequences of chronic psychosocial stress . . . . .	88
Petriaevskaya N. V., Nesterovitch N. A. Dynamics of the emotional stress reaction in animals under the conditions of long-lasting emotional tension during continuous tranquillizers administration . . . . .	101
Medvedev O. S., Stepanchikina N. A., Dorokhova M. I. Mechanism of pseudoadaptive autonomic reactions in experimental emotional stress . . . . .	109
Dorokhova M. I. Influence of central hypotensive drugs on adaptive haemodynamic reactions produced by emotigenic hypothalamic zones stimulation . . . . .	118
Ekimov E. N., Tzyrlin V. A. Pharmacological study of baroreceptor reflex regulation under hypothalamic stimulation . . . . .	127
Bravkov M. F., Tzyrlin V. A. Pharmacological correction of the changes of homeostatic mechanisms of haemodynamic regulation under the conditions of emotional stress in freely moving animals . . . . .	134

Zvartau  
and emotion  
drug depend  
Zvartau  
administration  
Patkina  
Changes in  
consumption

Сдано в  
Форму  
Гарниту  
Типо



Эмоционально-негативные механизмы лекар-	143
при хроническом	159
Кравцова Е. Л.	163
и хронического	

Zvartau E. E. Experimental study of the role of emotionally-positive and emotionally-negative systems of the brain in mechanisms of the drug dependence . . . . .	143
Zvartau E. E. Positive emotional reactions under chronic morphine administration and action of monoaminergic compounds . . . . .	159
Patkina N. A., Poshivalov V. P., Alexandrov V. N., Kravtsova E. L. Changes in behavior of rats under zoosocial isolation and chronic alcohol consumption . . . . .	163

problem of emo-	5
ct in stress-situa-	7
parative study of	13
under clinical and	19
sycho- and neuro-	27
le in pharmacolo-	38
usov I. V. Some	
nergic neurotrans-	
nociceptive effect	
, Marusov I. V.	56
nce of diazepam	
uation of emotio-	61
stems of positive	
and its modulation	66
with special refe-	
of psychotropic	77
f the regulation	88
ress of the emotional	101
asting emotional	
M. I. Mechanism	109
emotional stress	
ugs on adaptive	118
othalamic zones	
y of baroreceptor	127
tion of the chan-	
lation under the	134

Сдано в набор 23.08.78. Подписано в печать 27.12.78. М-15665.  
 Формат бумаги 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Объем 11,5 печ. л. Печать высокая.  
 Гарнитура литературная. Зак. 2265. Тираж 1000 экз. Цена 1 р. 50 к.  
 Типография № 2 Ленуприздата. 192104, Ленинград, Литейный пр., 55



## ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблема эмоционального стресса остается одной из актуальных проблем современных биомедицинских исследований. Увеличение числа физических и психогенных стрессорных факторов, связанных с расширением творческой и производственной деятельности человека, создает постоянную нагрузку на адаптивный потенциал организма. В связи с большой разнообразностью психофизиологических проявлений дезадаптации в различных эмоционально-стрессорных ситуациях особую значимость приобретает углубленное изучение механизмов эмоционального стресса (ЭС) и экспериментальной разработки принципов его лекарственной профилактики и терапии. Несмотря на возросшее за последние годы число публикаций и проведение ряда научных совещаний по проблеме ЭС, потребность в накоплении и обобщении фактов весьма велика. Настоящий сборник представляет собой второе этапное обобщение результатов исследований сотрудников кафедры фармакологии 1 ЛМИ, проводимых в рамках Всесоюзной программы АМН СССР «Эмоциональные стрессы и их роль в церебро-висцеральных нарушениях». Итоги предыдущих исследований по проблеме ЭС были ранее опубликованы в сборнике «Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия» (Л., 1975) и монографии А. В. Вальдман с соавт. «Психофармакология эмоций» (1976).

Учитывая большую роль психологических и физиологических факторов, связанных с ноцицептивными воздействиями, большое внимание уделяется нейрофармакологическим аспектам функционирования ноцицептивных и антиноцицептивных систем, причем часть исследований выполнена в клинико-фармакологическом аспекте. Рассматривается функция систем положительного и отрицательного подкрепления в развитии ЭС. Фармакологическое и нейрохимическое изучение систем «награды» и «наказания» позволяет наметить перспективный путь стресс-протективных воздействий. Выявлена важность учета индивидуально-типологических свойств и особенностей спектра действия отдельных препаратов в реализации психофармакологического эффекта. На основе вероятностного подхода формулируются критерии оценки экспериментальной патологии поведения, вызванной стрессом длительной изоляции. Анализируется механизм возникновения ложноадаптационных и адаптационных вегетативных реакций при ЭС, а также влияние нейротропных средств на изменение барорецепторных рефлексов при активации эмоциогенных зон. Учитывая связь между ЭС и феноменом злоупотребления лекарственными средствами, рассматриваются психофизиологические и нейрохимические аспекты действия лекарств, вызывающих зависимость, на эмоционально-позитивные и эмоционально-негативные реакции, а также на некоторые другие формы поведения.



Авторы приносят благодарность фармакологам и сотрудникам исследовательских и фармацевтических учреждений, предоставивших для изучения следующие препараты: никотинат лития (проф. Я. Б. Максимович, кафедра фармакологии Одесского медицинского института), флюоксетин (Lilly 110140, д-р R. W. Fuller, научно-исследовательские лаборатории Eli Lilly and Co., США), циталопрам (Lu 10-171, д-р I. Møller Nielsen, отделение фармакологии и токсикологии фирмы H. Lundbeck and Co., Дания), гамма-ацетилен-ГАМК (RMI 71645-16, международный исследовательский центр (Centre de Recherche Merrell International, Франция), ФД-008 (д-р Y. Ishii, фирма Nippon Kayaku Co, Япония), катапресан (д-р W. Kastenmeier, фирма Boehringer Ingelheim, ФРГ).

В эпоху бурного развития науки и техники, когда все большее значение приобретают профессиональные навыки, поступающей информации, разнообразности полноты выполнения различных обязанностей, оптимальный уровень в целом положительности человеческого выбора. Однако при напряженности, превышающей индивидуума, развиваются нарушения стресс (ЭС). Симптоматика определяется нарушениями состояний и уровней. При этом в тех случаях, когда нарушения стресса (ЭС) достигают уровня, когда они становятся препятствием для нормальной деятельности человека, возникает необходимость в их устранении.



## НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

А. В. ВАЛЬДМАН

В эпоху бурно нарастающего технического прогресса человечество все больше сталкивается с проблемой длительных эмоциональных напряжений, связанных с увеличением объема поступающей информации, с ускорением темпа жизни, с необходимостью продолжительного психического напряжения при выполнении разных видов производственной деятельности. Состояния умеренной эмоциональной напряженности, создающие оптимальный уровень нервно-психического тонуса, оказывают в целом положительное, адаптивное влияние на процессы деятельности человека, ускоряют и уточняют его реакции, способствуют правильному принятию решения в ситуациях, требующих выбора. Однако при значительной, чрезмерной эмоциональной напряженности, при повторных психотравмирующих воздействиях, превышающих возможности психической адаптации индивидуума, развивается сложный комплекс психических и соматических нарушений, который обозначается понятием эмоциональный стресс (ЭС).

Симптоматика психологического стресса достаточно вариабельна и определяется индивидуальными особенностями человека. Нарушения психической сферы охватывают весь диапазон реактивных состояний невротического и пограничного психотического уровней. При этом происходят и значительные сдвиги в состоянии различных вегетативных и висцеральных функций, особенно в тех случаях, когда длительная психическая напряженность, повторные периоды эмоционально-стрессовых состояний не завершаются разрядкой: физической деятельностью, моторными реакциями.

В решениях XXXI сессии Общего собрания АМН СССР проблема эмоционального стресса признана одним из актуальных направлений медицинской науки. Теоретические аспекты ЭС имеют прикладное значение в решении ряда практических задач здравоохранения. В связи с этим, существенное значение приобретает экспериментальное изучение механизмов ЭС, анализ возможностей его регуляции фармакологическими веществами.



Экспериментальное изучение ЭС на животных требует разработки четких принципов объективного анализа регистрируемых проявлений, основанных на прогрессивных методологических концепциях. Только на основе системного подхода, при оценке отдельных поведенческих, вегетативных, биохимических и проявлений как элементов целостной функциональной системы ответного поведения данного животного, имеющих свою динамику развития в период продолжающегося стресс-воздействия, возможно определение принципиальной значимости регистрируемых сдвигов, выявление причинно-следственных отношений, обоснование адекватности и возможных пределов использования разных моделей стресса. Недооценка этого положения как на этапе выработки модели ЭС, так и при анализе тех или иных ответных физиологических проявлений на разных этапах стрессогенного воздействия, приводит к большому разбросу результатов и невозможности определения их биологической значимости для данного конкретного индивидуума. Следует также учитывать, что многие проявления нарушений высшей нервной деятельности, отдельные психопатологические синдромы, возникающие при развитии ЭС, имеют в своей основе адаптивный характер, отражают гомеостатические процессы, направленные на выравнивание патологических процессов в мозговой ткани. В условиях психической напряженности в организме активизируются разнообразные филогенетически детерминированные адаптационные процессы, способствующие его уравниванию со средой. Организм выступает, по словам И. П. Павлова, как система в высочайшей степени саморегулирующаяся, сама себя поддерживающая, восстанавливающая, поправляющая и даже совершенствующая. Поэтому при медикаментозном лечении патологических проявлений ЭС особенно важное значение имеет всемерное поощрение и усиление естественных физиологических мер защиты организма. Это и регуляция тормозных процессов, имеющих защитный (охранительный) характер, и мобилизация вегетативно-метаболических защитных реакций, и нормализация нейрохимических процессов мозга.

Фармакологическая коррекция ЭС сводится к применению таких лекарственных средств, которые могут предупредить или устранить патологические проявления, обусловленные стресс-воздействием. В связи с главенствующей ролью психологических факторов в развитии эмоционально-стрессовой реакции, наибольший интерес представляют психотропные препараты. Однако психофармакология ЭС не может быть отождествлена просто с подавлением эмоциональной реактивности организма, поскольку механизмы эмоциональной активации имеют важное значение в организации мотивационных и информационных процессов. Следовательно, нейрофармакологическое воздействие должно быть ориентированным, направленным на патогенетические факторы, имеющие определяющее значение в развитии ЭС.



При этом адаптивные реакции, участвующие в регуляции жизненных процессов организма, психо- и нейрофизиологические механизмы, обеспечивающие адекватное поведение индивида, не должны нарушаться.

В связи с этим, экспериментальное изучение механизмов ЭС, анализ возможностей его регуляции фармакологическими веществами, разработка принципов целесообразного психофармакологического вмешательства с учетом стадийности развития эмоционально-стрессовой реакции, патогенетических механизмов психопатологических и психосоматических нарушений, являющихся следствием эмоционального стресса, приобретает существенное значение для теории и практики. Однако каких-либо систематизированных исследований в этом направлении до сих пор не осуществлялось. Ряд новых экспериментальных результатов, накопленных коллективом кафедры фармакологии 1 Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова за последние годы, некоторые теоретические положения, существенные для разработки проблемы нейрофармакологии ЭС, изложены на страницах этой книги.

При использовании транквилизаторов для коррекции эмоциональной (психологической) напряженности, реактивных нарушений, вызванных психотравмирующим воздействием у людей, которые вынуждены осуществлять свою деятельность в стрессогенной ситуации, важно четкое определение корреляции психоседативного эффекта разных представителей этой группы с их влиянием на психофизиологические параметры, определяющие адекватную операторскую деятельность человека. В связи с этим необходимы более углубленные исследования по выявлению сопряжения транквилизирующего эффекта разных соединений с их влиянием на скорость психических процессов и двигательных реакций, на адекватность поведения в стрессогенной ситуации и процессы концентрации внимания. Проведенный анализ (см. статью А. В. Мартынихина) показал, что существуют немалые различия в действии отдельных транквилизаторов на внимание и оценку сигнальной значимости стимула, когда они применяются в дозах, ослабляющих психологическую напряженность в стрессогенной ситуации. Использованный метод анализа поздних компонентов вызванных потенциалов мозга позволил объективизировать развитие психоседативного эффекта. Несомненно, что спектр индивидуальной психотропной активности препарата должен детально учитываться при использовании отдельных психотропных средств в качестве корректоров эмоционального напряжения.

Иной аспект проблема нейрофармакологической коррекции ЭС приобретает в случае аверсивной реакции, обусловленной болью. Боль не только ощущение, но и эмоция. Модуляция негативного эмоционального состояния является одним из мероприятий в общем комплексе обезболивания. Страх, эмоциональ-



ное напряжение усиливают защитную реакцию на боль, изменяют психологический порог ее восприятия, ведут к переоценке болевого ощущения. Особенно отчетливо это проявляется в виде эмоциональной реакции «страха боли» при стоматологических процедурах. Сравнительное исследование ряда транквилизаторов (см. статью А. В. Дмитриева и соавт.) на перцептивные и эмоциональные компоненты боли как у людей, подвергавшихся обследованию в стоматологической клинике, так и у животных на модели острой ЭС реакции, вызванной раздражением пульпы зуба, показывает индивидуальные различия отдельных препаратов. Количественный кросскорреляционный анализ структуры болевой реакции и ее компонентов позволил получить объективные, достоверные данные.

За последние годы накоплено много нейрофизиологических данных об организации так называемых антиноцицептивных систем мозга, оказывающих модулирующее воздействие на процессы формирования афферентного потока. Ранее нами было высказано положение, что антиноцицептивные механизмы включаются в функциональную систему биологически значимого поведения тогда, когда ноцицептивные сигналы не могут являться определяющими в формировании типа ответного поведения, когда биологически важная доминирующая мотивация (защита потомства, брачные, ранговые бои и пр.) должна осуществляться вопреки ноцицептивным сигналам, порождающим в обычных ситуациях защитную реакцию избегания. Функциональное значение антиноцицептивной системы таким образом более широко. Это, по существу, один из элементов антистрессорной системы организма.

Психо- и нейрофизиологический анализ антиноцицептивного эффекта и его роли в фармакологической коррекции ЭС болевого генеза (см. статью Ю. Н. Васильева и соавт.) экспериментально подтверждает, что антиноцицептивные системы мозга функционируют как один из механизмов саморегуляции и самозащиты организма от стрессогенного воздействия. Влияние этих систем реализуется как модуляцией восходящего афферентного потока на сегментарном уровне, так и коррекцией эмоционально-поведенческих компонентов болевой реакции. В обезболивающем эффекте анальгетиков их воздействие на антиноцицептивные системы имеет немаловажное значение. Транквилизаторы усиливают лишь один из компонентов антиноцицептивного эффекта, связанный с модуляцией эмоционально-поведенческого реагирования и интервала переносимости боли.

Эффект психотропных средств, изучаемых в качестве возможных корректоров ЭС, должен оцениваться не только по их влиянию на психофизиологическую структуру поведения, но и на нейрохимические механизмы подкрепляющих и эмоциогенных систем мозга. Специфическое действие психоактивных соединений в определенной мере коррелирует с их воздействием на

нейромедиаторные  
серотонин- и холин-  
в статье Б. В. Ан.  
ходимы более пр  
мических процессо  
сдвигами различ  
ного поведенческ  
нейрохимических  
эффекта даны в ст  
Для психофарм  
ные о нейрохимич  
ние транквилизато  
серотонина и ГАМК  
грады» (см. статью  
рые новые данные  
антагонистическим  
тивного подкрепле  
ных транквилизато  
(см. статью О. В. К  
Развитие повед  
ЭС существенно за  
денческого реагиро  
особенностей повед  
взаимодействия, по  
поведению в различ  
(см. статью М. М.  
напряжения транкв  
В свою очередь эф  
многом зависит от  
животного (см. статью  
Моделирование  
менте открывает бол  
вышей нервной деят  
мальных способов ле  
В статьях Н. В. Петра  
вала рассматриваетс  
развитии хронического  
тропных средств при их  
перспективной для нейр  
ставляющей модель жив  
изолирующей животн  
даст объективные и коли  
производить и сравни  
Функциональная сист  
единство информации  
элементами целост  
ствляется специ



нейромедиаторные процессы мозга. Некоторые аспекты роли серотонин- и холинергических систем при стрессе представлены в статье Б. В. Андреева и соавт. Несомненно, однако, что необходимы более прецизионные исследования динамики нейрохимических процессов при ЭС и выявление четких корреляций со сдвигами различных психофизиологических параметров целостного поведенческого акта. Некоторые факты по выявлению роли нейрохимических механизмов в реализации антиноцицептивного эффекта даны в статье А. С. Морозовой.

Для психофармакологии ЭС чрезвычайно важны также данные о нейрохимических механизмах, которые опосредуют влияние транквилизаторов на системы подкрепления. Анализ роли серотонина и ГАМК в эффектах диазепама на системы «награды» (см. статью Б. В. Андреева и соавт.) представил некоторые новые данные по этому вопросу. Изменение баланса между антагонистическими по функции системами позитивного и негативного подкрепления определяет особенности действия отдельных транквилизаторов в ситуации эмоционального напряжения (см. статью О. В. Киселевой).

Развитие поведенческих и сомато-вегетативных проявлений ЭС существенно зависит от исходного типа эмоционально-поведенческого реагирования животного. Выявление типологических особенностей поведения осуществлялось в условиях группового взаимодействия, по реакциям на серию стандартных тестов, по поведению в различных, в том числе стрессогенных ситуациях (см. статью М. М. Козловской). Модуляция эмоционального напряжения транквилизаторами изменяет тип реагирования. В свою очередь эффект транквилизаторов в условиях ЭС во многом зависит от типа эмоционально-поведенческого статуса животного (см. статью Е. Б. Катковой).

Моделирование нарушений психических функций в эксперименте открывает большие возможности для изучения патологии высшей нервной деятельности человека и для разработки оптимальных способов лечения и профилактики такой патологии. В статьях Н. В. Петряевской и Н. А. Нестерович, В. П. Пошивалова рассматривается динамика изменения поведения при развитии хронического ЭС и эффективность некоторых психотропных средств при их остром и хроническом введении. Весьма перспективной для нейрофармакологических исследований представляется модель хронического ЭС, обусловленного социальной изоляцией животных. Этологический и компьютерный анализ дает объективные и количественные характеристики, позволяющие производить сравнительную оценку действия разных фармакологических веществ.

Функциональная система поведенческого акта являет собою единство информационных и энергетических отношений между элементами целостной системы организма. Тем самым осуществляется специфическая интеграция вегетативных и моторно-



поведенческих регуляторных процессов. Изменения барорецептивных рефлексов являются одним из адаптивных механизмов, обуславливающих вегетативное обеспечение ЭС ответов. Однако повторные стрессорные воздействия, вызывающие перестройку барорецептивной регуляции, являются одной из причин развития гипертензивных реакций. В связи с этим фармакологическое воздействие при ЭС должно оцениваться не только по степени влияния на адекватность поведенческого акта и по выраженности психоседативного действия (т. е. по воздействию на информационные процессы), но и по влиянию на вегетативные корелляты ЭС, в частности, на процессы регуляции сердечно-сосудистой системы. Рассмотрению этих вопросов посвящена серия работ (О. С. Медведев и соавт., М. И. Дорохова, Е. Н. Екимов и В. А. Цырлин, М. Ф. Бравков и В. А. Цырлин), в которых приводятся экспериментальные данные по структуре гемодинамических реакций при стрессе и механизмах их возникновения, результаты изучения влияния ряда нейропсихотропных средств на регуляцию барорецептивных гомеостатических механизмов при ЭС, доказательства запуска холинергической вазодилатации при стрессе и возможности ее фармакологической регуляции. Подобные исследования не могут дать полной информации, если они осуществляются на наркотизированных животных. Разработка методических приемов, позволяющих регистрировать гемодинамические показатели в хронических условиях, при свободном поведении животного, находящемся в стрессогенной ситуации, позволило получить совершенно новые, оригинальные факты.

Проблема ЭС тесно перекрещивается с проблемой лекарственной зависимости. Несомненна провоцирующая роль авersive-ных стимулов и конфликтных ситуаций на потребление алкоголя и некоторых других лекарственных веществ. Изучение роли подкрепляющих и эмоциогенных систем мозга в развитии лекарственной зависимости, связь некоторых проявлений зависимости и абстиненции со сдвигом реактивности моноаминергических систем рассматривается в статьях Э. Э. Звартау, Н. А. Паткиной и соавторов.

Безусловно, что представленные в этом сборнике исследования по нейрофармакологии ЭС и лекарственной зависимости лишь в незначительной степени освещают все многообразие сложнейшей проблемы ЭС. Однако полученные факты открывают определенную перспективу в нейрофармакологическом изучении ЭС. Нужны дальнейшие комплексные усилия специалистов разного профиля, чтобы успешно разрешить эту чрезвычайно актуальную как в теоретическом, так и в практическом плане проблему. Уже могут быть выделены те кардинальные процессы, которые должны детально исследоваться при изучении эффекта фармакологических веществ на развитие ЭС. Ими являются: 1) коррекция эмоционального напряжения, как основного патогенетического фактора развития ЭС, 2) воздействие

на системы  
сигналов,  
сирующие  
системы  
эмоциона  
ного под  
5) влияни  
явлений,  
энергетич  
механизм  
гомеостат  
ническом  
веденческ

## В СТРЕССЕ

Для к  
широко и  
тельный,  
применяе  
и возник  
Однако, п  
тающим с  
учитывать  
паратов м  
ческих про  
ности пове  
Методи  
головного  
торые психо  
значимости  
у А. М. Ива  
ответа (до 60  
в кору голо  
дящим путям  
Вторичные ил  
в кору головно  
и характеризую  
для субъекта.  
Данные по и  
разноречивы. Та  
плитуды всех  
диазепама, в



на системы оценки биологической модальности стрессогенных сигналов, в том числе на эмоционально-модальную память, фиксирующую оценку воздействия как аверсивного, 3) подавление системы отрицательного подкрепления, связанной с негативным эмоциональным состоянием, 4) активация системы положительного подкрепления как возможного «антистрессового» фактора, 5) влияние на динамику психопатологических (реактивных) проявлений, обусловленных хроническим ЭС, 6) воздействие на энергетические и нейрохимические процессы, лежащие в основе механизмов психической адаптации мозга, 7) нормализация гомеостатических вегетативных реакций, нарушенных при хроническом ЭС, 8) коррекция сомато-вегетативной интеграции поведенческой реакции.

#### **ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ В СТРЕССОГЕННОЙ СИТУАЦИИ ПО ВЫЗВАННЫМ ПОТЕНЦИАЛАМ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

**А. В. МАРТЫНИХИН**

Для купирования состояний эмоционального напряжения широко используются транквилизаторы. Хорошо изучен положительный, успокаивающий эффект различных транквилизаторов, применяемых в эмоционально-стрессовых ситуациях, в том числе и возникающих в условиях профессиональной деятельности. Однако, при назначении психотропных препаратов лицам, работающим со сложной, быстродействующей техникой, необходимо учитывать, что положительный транквилизирующий эффект препаратов может сопровождаться замедлением протекания психических процессов и двигательных реакций, нарушением адекватности поведения и процессов концентрации внимания.

Методика регистрации вызванных потенциалов (ВП) коры головного мозга человека позволяет объективно оценить некоторые психофизиологические особенности восприятия и оценки значимости сигнала. Существует представление (см. обзор у А. М. Иваницкого, 1976), что первичные волны вызванного ответа (до 60 мс от момента подачи сигнала) отражают приход в кору головного мозга информации по специфическим проводящим путям и характеризуют физические параметры сигнала. Вторичные или поздние волны отражают приход возбуждения в кору головного мозга по неспецифическим проводящим путям и характеризуют оценку стимула с точки зрения его значимости для субъекта.

Данные по исследованию эффектов транквилизаторов на ВП разноречивы. Так, Bergamasco (1967) отмечает снижение амплитуды всех волн вызванного ответа на свет под влиянием диазепама, в то время как Sherwin (1971) выявила уменьшение



амплитуды лишь поздних компонентов ВП. Но в этих и аналогичных работах эффект препаратов изучался в отрыве от основного психотропного действия транквилизаторов, т. е. их влияние на процессы генерации ВП исследовалось без оценки психического состояния субъекта.

Задачами настоящего исследования, проведенного на базе проблемной научно-исследовательской лаборатории восстановления слуха и речи 1 Ленинградского медицинского института (зав. лаб. д. м. н. И. М. Белов), явились изучение возможностей объективной оценки (с помощью вызванных потенциалов коры головного мозга) успокаивающего эффекта транквилизаторов при эмоциональном стрессе и исследование индивидуальных особенностей действия различных препаратов этой группы на функциональное состояние человека, процессы концентрации внимания и оценки значимости стимула (акустического). Назначение транквилизаторов производилось по медицинским показаниям как при амбулаторном, так и стационарном (ЛОР клиника 1 ЛМИ им. акад. И. П. Павлова) обследовании или лечении пациентов.

#### Изучение эффекта транквилизаторов на ВП при эмоциональном напряжении

Для исследования изменений ВП при эмоциональном напряжении в проведенных экспериментах испытуемые предупреждались о возможности сочетания любого из звуковых сигналов в серии с электроболевым раздражением пальцев руки (2 кГц, 25—35 В, что в среднем на 10 В выше порога ощущения). Усреднение и запись вызванных потенциалов коры головного мозга на звуковой сигнал проводились с помощью аудиометрической системы фирмы PAR модель 140 (США). Испытуемый удобно располагался в кресле самолетного типа в экранированной и звукозаглушенной камере. ВП регистрировались монополярно между вертексом и мочкой уха (индифферентный электрод). Усреднению подвергались 45 одиночных ВП на звуковой сигнал.

В экспериментах с угрозой электрокожного раздражения у испытуемых, судя по их субъективным отчетам, развивалось эмоциональное напряжение, связанное с ожиданием болевого воздействия. Прием транквилизаторов приводил к значительному уменьшению эмоционально-негативного реагирования испытуемых на электрокожное раздражение. При этом наблюдалось статистически достоверное снижение амплитуды поздних волн вызванного ответа ( $P < 0,05$ ), за исключением волны  $R_3$ . На рис. 1 показан суммарный эффект диазепама и хлордиазепоксида на ВП при эмоциональном напряжении. Поскольку влияние обоих препаратов на ВП во многом идентично, мы посчитали возможным суммировать данные отдельных наблюдений, чтобы отразить общую направленность транквилизирующего

эффекта диазепамовых (S) животных под влиянием, что этот возбуждения в дозах 0,05-

МкВ

-10-

-5-

+5-

+10-

Рис. 1. Влияние транквилизаторов на эмоциональное напряжение. Сплошная линия — усредненный результат, пунктирная — то же после при-

амплитуды ВП вызванного эффектом, приведенного к исходному.

Влияние транквилизаторов на ВП и оценку

В контрольных ВП на звуковой стимул с привлечением испытуемых



эффекта диазепама и хлордиазепоксида. В исследованиях на животных (Sherwin, 1971) выявлено снижение амплитуды ВП под влиянием диазепама в дозе 5 мг/кг, и высказывается мнение, что этот эффект развивается за счет нарушения проведения возбуждения по полисинаптическим путям. В наших экспериментах изменение ВП наблюдалось под влиянием препаратов в дозах 0,05—0,07 мг/кг. Можно предполагать, что снижение

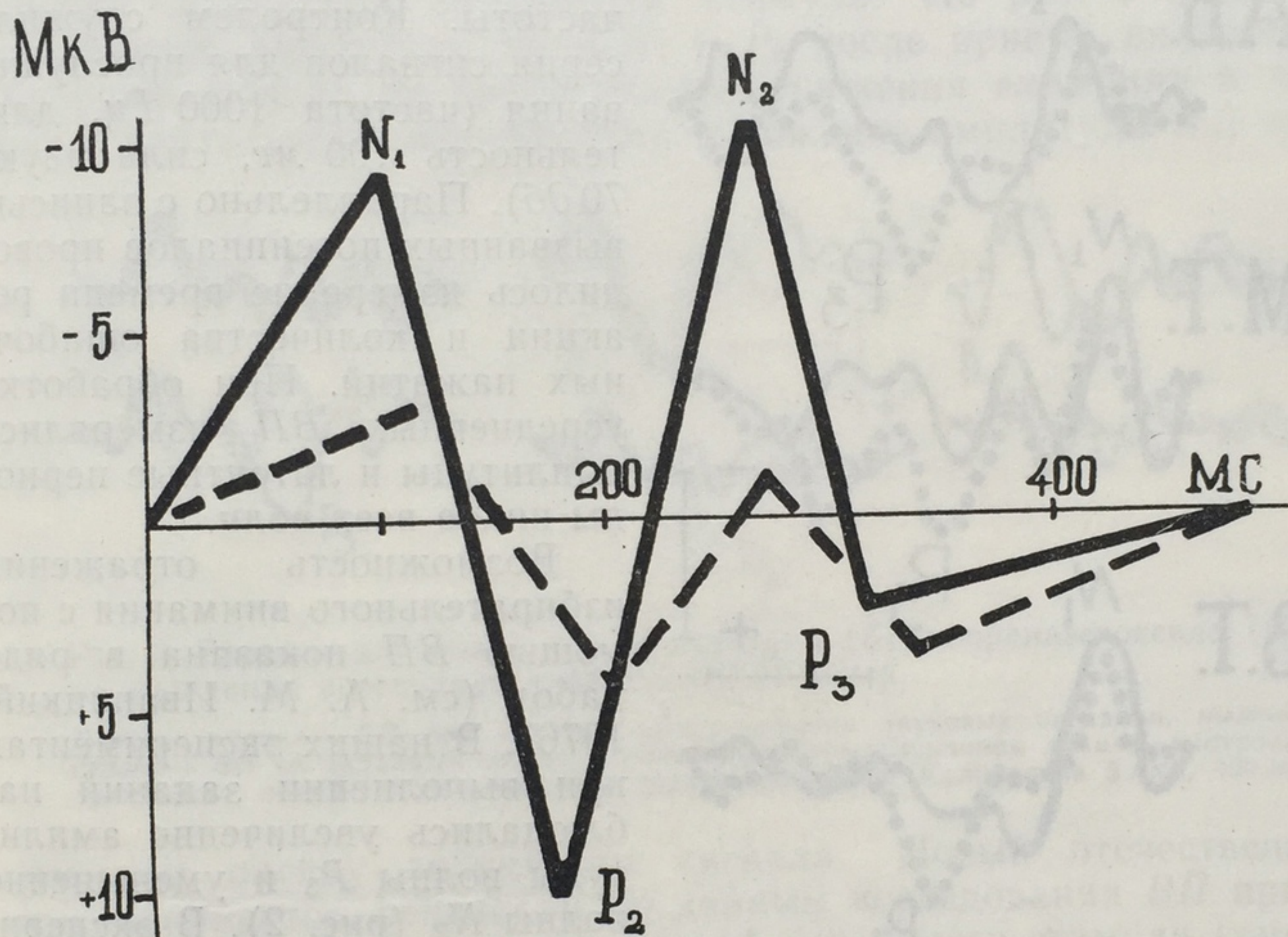


Рис. 1. Влияние транквилизаторов на вызванные потенциалы при эмоциональном напряжении.

Сплошная линия — средние значения амплитуды и пиковой латентности волн усредненного вызванного ответа при эмоциональном напряжении. Пунктирная — то же после приема транквилизаторов.

амплитуды ВП обусловлено не влиянием препаратов на генерацию вызванного ответа, а их специфическим, транквилизирующим эффектом, приводящим к изменению эмоционального состояния испытуемого.

#### Влияние транквилизаторов на процессы концентрации внимания и оценки сигнальной значимости стимула

В контрольных экспериментах исследовались изменения волн ВП на звуковой сигнал при выполнении заданий, связанных с привлечением внимания к стимулу. По условиям эксперимента испытуемый должен прослушать несколько серий сигналов в течение 25—30 мин. Интервалы между сериями сигналов и сигналами



лами внутри серии составляли, соответственно, 2—3 мин и 2,5—10 с. В программе исследования предусматривалось 2 степени сложности задания с различным уровнем значимости сигнала для испытуемого. Простое задание требовало нажимать на кнопку как можно быстрее на каждый сигнал в серии. При выполнении сложного задания испытуемый выбирал и нажимал

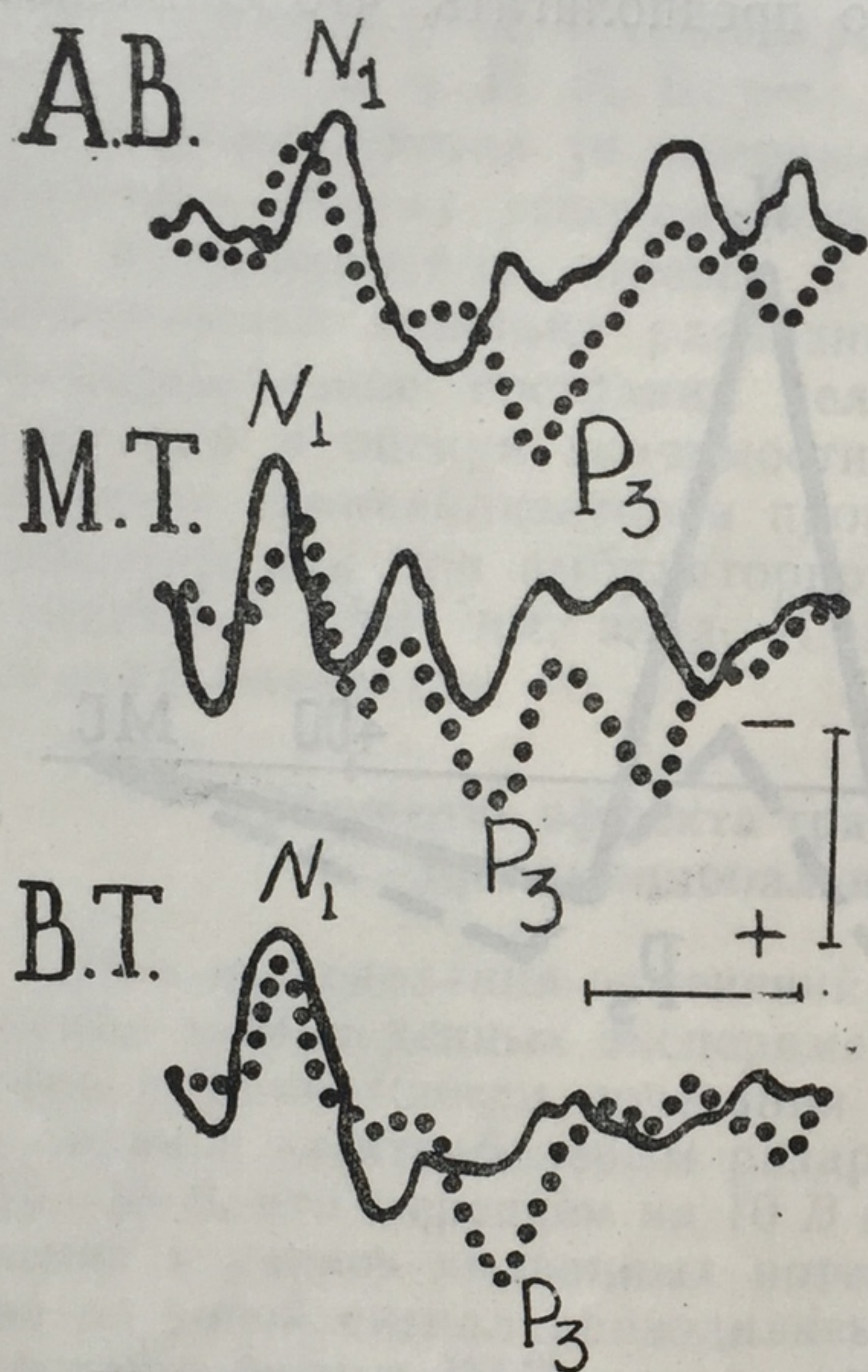


Рис. 2. Изменение амплитуды волн вызванного ответа при выполнении задания на селективное внимание.

Сплошная линия — контроль без выполнения задания. Пунктирная линия — усредненный вызванный потенциал на заданный сигнал в реакции выбора. А.В., М.Т., В.Т. — инициалы испытуемых. Калибровка 5 мкВ, 100 мс.

на кнопку только на тон определенной, заранее заданной частоты. Контролем служила серия сигналов для прослушивания (частота 1000 Гц, длительность 100 мс, сила звука 70 дБ). Параллельно с записью вызванных потенциалов проводилось измерение времени реакции и количества ошибочных нажатий. При обработке усредненных ВП измерялись амплитуды и латентные периоды пиков всех волн.

Возможность отражения избирательного внимания с помощью ВП показана в ряде работ (см. А. М. Иваницкий, 1976). В наших экспериментах при выполнении заданий наблюдались увеличение амплитуды волны  $P_3$  и уменьшение волны  $N_2$  (рис. 2). В экспериментах по изучению селективного внимания особое значение придается положительной волне с латентностью пика около 300 мс ( $P_3$ ). Ritter с соавт. (1972), показали, что изменение амплитуды и латентности волны  $P_3$  коррелировало со степенью трудности выполнения задания в реакции выбора. Fruhstorfer, Bergström (1969) выявили уменьшение амплитуды волн  $N_1$  и  $P_2$  и увеличение амплитуды волн  $N_2$  при снижении уровня бодрствования и привыкании к сигналу в процессе длительного эксперимента. Demaire, Coquery (1977) обнаружили закономерное снижение амплитуды волны  $N_2$  на ожидаемый сигнал при регистрации соматосенсорного и зрительного ВП.

Изучение транквилизаторов показало, что эффект этих препаратов может отражаться на уровне внимания и оценке сигнальной значимости стимула, причем разные соединения обла-

дают р  
ванных  
пам 0,5  
слушива  
эффект  
цессах э  
дозах не  
внимания  
оценки си  
увеличение  
Хлордиазеп  
цессе длите

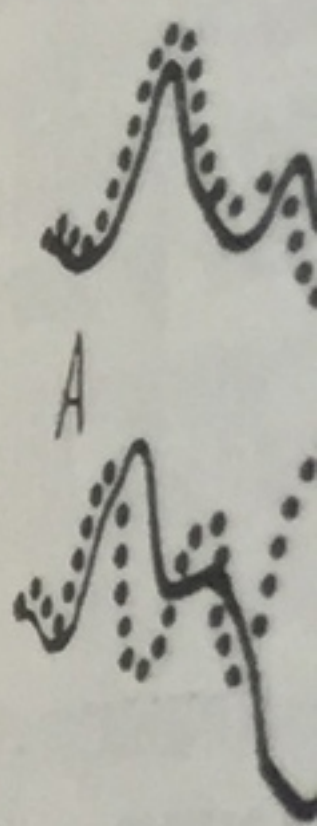


Рис. 3. Влияние на вызванные п  
Верхняя строка —  
строка — ВП на з  
пунктирная линия

изменял оценку  
транквилизатор  
дил к снижению  
шение амплитуд  
мания в процессе  
Оценка эффек  
головного мозга  
испытуемых о сво  
исследований. Пер  
приема препаратов  
стояния испытуем  
функционального  
с соавт., 1973) и «  
представленный вариа  
лям опросника в ц  
шкалам реактивной  
Ч. Д. Спилбергер  
препаратов на  
дений (шка  
стояние



дают различным действием. Все транквилизаторы в использованных дозах (диазепам 5 мг; хлордиазепоксид 10 мг; феназепам 0,5 мг) не изменяли амплитуды волн ВП при простом прослушивании сигнала (рис. 3). Это может говорить о том, что эффект препаратов в изученных дозах не отражается на процессах электрогенеза ВП. Диазепам, обладающий в малых дозах некоторым активирующим эффектом, не снижал уровня внимания в процессе длительного эксперимента и не изменял оценки сигнальной значимости стимула. На рис. 3 показано увеличение амплитуды волн  $N_1$  и  $P_3$  после приема диазепама. Хлордиазепоксид не предотвращал снижения внимания в процессе длительного эксперимента (снижение амплитуды  $N_1$ ) и не

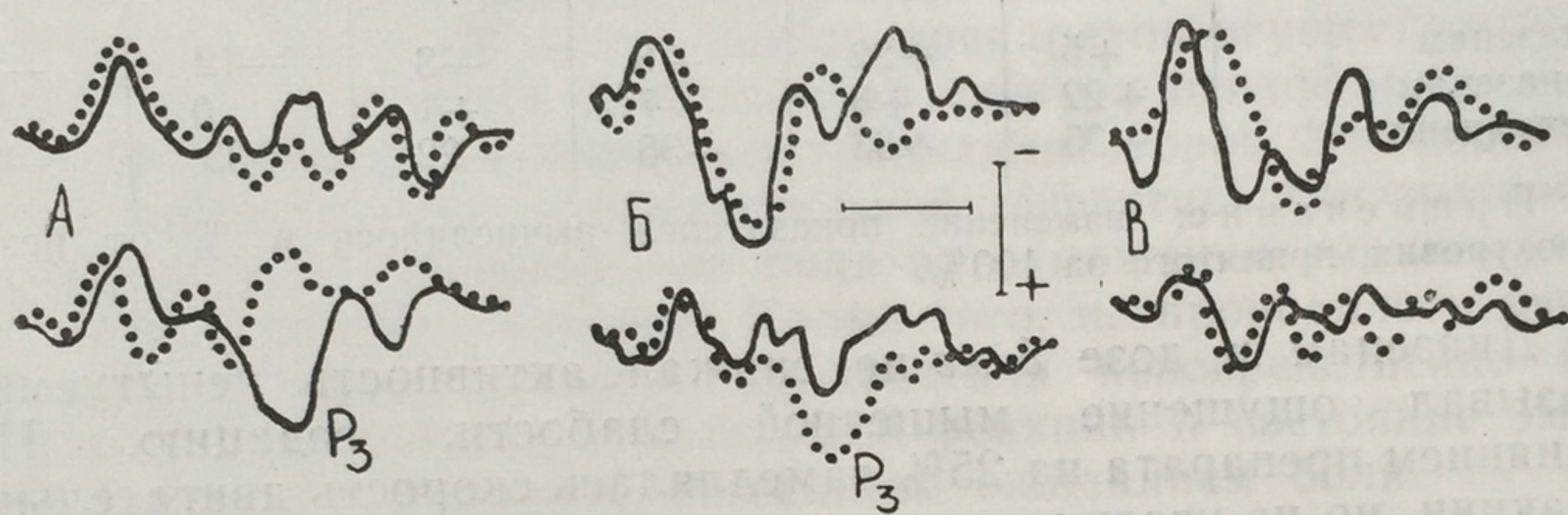


Рис. 3. Влияние диазепама (А), феназепама (Б), хлордиазепоксида (В) на вызванные потенциалы коры головного мозга.

Верхняя строка — ВП при простом прослушивании звуковых сигналов; нижняя строка — ВП на заданный сигнал в реакции выбора. Сплошная линия — контроль, пунктирная линия — после введения транквилизаторов. Калибровка 5 мкВ, 100 мс.

изменял оценку значимости сигнала. Новый отечественный транквилизатор феназепам по данным исследования ВП приводил к снижению оценки сигнальной значимости стимула (уменьшение амплитуды волны  $P_3$ ) и не предотвращал снижения внимания в процессе эксперимента (снижение амплитуды волны  $N_1$ ).

Оценка эффекта транквилизаторов по изменениям ВП коры головного мозга сопоставлялась с субъективным самоотчетом испытуемых о своем состоянии и данными психофизиологических исследований. Перед началом каждого эксперимента и после приема препаратов проводилась оценка функционального состояния испытуемых. Использовались опросники: «Самооценка функционального состояния» (опросник САН — В. А. Доскин с соавт., 1973) и «Шкала самооценки» Ч. Д. Спилбергера (адаптированный вариант Ю. Л. Ханин). Результаты обследования представлялись в цифровой форме по трем основным показателям опросника САН — самочувствию, активности, настроению и шкалам реактивной и личностной тревожности по опроснику Ч. Д. Спилбергера. Для определения психотропного эффекта препаратов нами были дополнительно выделены группы утверждений (шкалы) опросника «Самооценка функционального состояния» для оценки транквилизирующего и седативного эффектов



препаратов и самооценки работоспособности. Для каждой пары утверждений ответ испытуемого оценивался в баллах (от 1 до 7). Суммарное количество баллов по каждой шкале в контрольных исследованиях принималось за 100%. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Влияние транквилизаторов различных групп на функциональное состояние испытуемых**

Эффект Препарат	Транкви- лизующий	Седатив- ный	Изменение работо- способ- ности	Изменения		
				самочув- ствия	активности	настроения
Диазепам	+5	+22	-8	-3	-12	-5
Феназепам	+22	+8	-7	+1	0	-2
Метамизил	+25	+33	-35	-22	-35	-7

Примечание: изменение показателей вычислялось в % от исходного уровня, принятого за 100%.

Диазепам в дозе 5 мг не снижал активность испытуемых, вызывал ощущение мышечной слабости, седацию. Под влиянием препарата на 25% замедлялась скорость двигательной реакции, но не увеличивалось количество ошибок в реакции выбора, не изменялись внимание и работоспособность. Феназепам по сравнению с диазепамом оказывал более выраженный транквилизирующий эффект и в значительно меньшей степени вызывал седацию. На фоне общего положительного эффекта препарата на работоспособность несколько ослаблялось внимание. Это проявлялось в увеличении ошибок при выполнении задания выбора. Для сравнения психотропного эффекта транквилизаторов различных групп был исследован метамизил — транквилизатор из группы центральных холинолитиков. Метамизил в дозе 1 мг оказывал выраженный транквилизирующий эффект, но значительно уменьшал работоспособность и активность, ухудшал самочувствие, вызывал седацию и снижал качество выполнения задания выбора.

Таким образом, в наших исследованиях выявлены определенные корреляции между транквилизирующим эффектом препаратов при эмоциональном стрессе и изменением амплитуды поздних волн ВП. Проведенное сравнительное исследование транквилизаторов на внимание и оценку сигнальной значимости стимула показало различие в действии диазепама, феназепама и метамизила. Диазепам не ослабляет внимания и оценки сигнальной значимости стимула, не изменяет качества выполнения задания в реакции выбора. Феназепам оказывает более выраженный транквилизирующий эффект, но вызывает нарушение оценки сигнальной значимости стимула, снижает внимание. Метамизил значительно снижает работоспособность, ухудшает функциональное состояние испытуемого и качество работы.



## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТРЕСС-ПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА В УСЛОВИЯХ КЛИНИКИ И В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. В. ДМИТРИЕВ, Л. А. ДУЛИНЕЦ, Ю. Д. ИГНАТОВ

Фармакологическая коррекция эмоционального стресса болевого генеза имеет большое практическое значение, в частности, в терапевтической стоматологии, поскольку именно здесь отрицательные эмоции, психическое состояние страха повышают болевую чувствительность, приводят к переоценке болевых ощущений, возникающих в процессе лечения (Н. Н. Бажанов, 1967). С целью уменьшения негативного эмоционального состояния довольно широко используются транквилизаторы бензодиазепинового ряда. В то же время, выбор препаратов осуществляется эмпирически, без учета особенностей спектра психофармакологической активности конкретных транквилизаторов. Это связано с отсутствием данных о сравнительной эффективности транквилизаторов бензодиазепинового ряда в торможении эмоционального стресса болевого генеза. Кроме того, не проводилось дифференцированного изучения их действия непосредственно на эмоциональные компоненты болевой реакции и состояние эмоционального напряжения, вызванного ожиданием боли.

Для оценки эффективности различных транквилизаторов в торможении острой эмоционально-стрессовой реакции на болевое воздействие важно знать, в какой степени уменьшение реагирования связано с угнетением перцептивного (повышение болевого порога) и (или) эмоционального компонентов боли, иными словами, необходимо исследовать те изменения, которые вызывают транквилизаторы в структуре комплексной болевой реакции, что возможно только в экспериментах на животных.

В связи с этим, задачей настоящей работы явилось исследование сравнительной активности транквилизаторов бензодиазепинового ряда в клинике терапевтической стоматологии, и изучение изменений этими препаратами структуры болевой эмоционально-стрессовой реакции, вызванной раздражением пульпы зуба кошки.

### Влияние транквилизаторов на вегетативные корреляты состояния эмоционального напряжения у людей

Известно, что состояние эмоционального напряжения сопровождается возникновением вегетативных реакций, выраженность которых коррелирует с воздействием ?аверсивного фактора (Э. П. Дегтярева, 1968). Поэтому, уменьшение или устранение вегетативных реакций под влиянием транквилизаторов может служить достоверным показателем их антистрессовой активности.



Изучение влияния транквилизаторов на состояние эмоционального напряжения, вызванного ожиданием и проведением стоматологических вмешательств в клинике терапевтической стоматологии, проводилось с помощью комплексного метода, заключающегося в одновременной регистрации ряда вегетативных показателей: пневмограммы, электрокардиограммы, электрокожного сопротивления, треморометрии. Эти показатели определялись в контроле, а также во время и после проведения осмотра полости рта (психологический стресс-фактор) и зондирования глубокой кариозной полости, вызывающего болевое ощущение (физический стресс-фактор). Транквилизаторы назначались внутрь в дозах: диазепам 5 мг, нитразепам и оксазепам — 10 мг. Статистическая обработка данных проводилась методом непараметрической статистики — критерий знаков Ван-дер-Ваардена (Л. Е. Поляков, 1971).

Проведенные нами исследования показали, что осмотр полости рта является эффективным психологическим фактором, вызывающим значительные изменения в эмоциональном состоянии испытуемых: увеличение частоты дыхания (в среднем на 20%) и частоты сердечных сокращений (на 10—12%), снижение электрокожного сопротивления (на 24%) в течение 100—120 с (табл. 1). Изменение вегетативных показателей в ответ на зон-

Таблица 1

Влияние транквилизаторов бензодиазепинового ряда на вегетативные проявления эмоционального напряжения, вызванного проведением стоматологических манипуляций

Вегетативные показатели стрессорной реакции	До введения препарата	Диазепам 5 мг	Оксазепам 10 мг	Нитразепам 10 мг
1. Осмотр полости рта				
Снижение сопротивления кожи (в %)	24,0	11,7*	17,6	19,3
Общее время снижения сопротивления (в с)	116,8	54,5*	69,2*	85,6*
Увеличение частоты сердечных сокращений (в %)	11,1	0*	3,7*	0*
Увеличение частоты дыхания (в %)	20,0	4,2*	14,1	4,8*
2. Зондирование кариозной полости				
Снижение сопротивления кожи (в %)	25,6	14,3*	23,0	21,0
Общее время снижения сопротивления (в с)	110,5	34,6*	51,0*	64,0*
Увеличение частоты сердечных сокращений (в %)	10,7	0*	0*	0*
Увеличение частоты дыхания (в %)	24,5	4,4*	0*	4,1*

Примечание: \* — сдвиг достоверен по сравнению с контролем ( $P \leq 0,01$ ).



дирование кариозной полости, вызывающее однократное болевое ощущение, было близким по абсолютной величине к тому сдвигу, который наблюдался в случае психологического воздействия на испытуемого. Отмечалось снижение электрокожного сопротивления (на 25%) в течение 80—140 с. Одновременно увеличивалась частота дыхания (на 24%). Увеличение частоты сердечных сокращений было менее значительным и не превышало 10—12% по сравнению с контролем.

Диазепам в дозе 5 мг эффективно тормозил развитие состояния эмоционального напряжения и уменьшал сдвиги, вызванные осмотром полости рта. Суммарные данные, представленные в табл. 1, показывают, что этот препарат значительно и статистически достоверно уменьшал общее время кожно-гальванической реакции и ее амплитуду. Одновременно диазепам эффективно устранял увеличение частоты дыхания и снижение его амплитуды, вызванные осмотром. Наблюдаемое в контроле увеличение частоты сердечных сокращений сменялось небольшим урежением. Диазепам также уменьшал вегетативные сдвиги, вызванные болевым воздействием — снижалась амплитуда и укорачивалось время кожно-гальванической реакции, уменьшалось вызванное болью увеличение частоты дыхания и снижение его амплитуды. Частота сердечных сокращений практически не изменялась. Диазепам значительно уменьшал тремор. Так, если в контроле после проведения стоматологических манипуляций наблюдалось достоверное повышение показателей треморометрии на 76,8%, то на фоне транквилизатора в конце исследования этот показатель достигал исходных значений.

Оксазепам обладал несколько отличным действием. Как видно из табл. 1, оксазепам не вызывал достоверного снижения амплитуды кожно-гальванической реакции, вызванной осмотром полости рта, но приводил к значительному укорочению времени реакции. Однако, оксазепам не уменьшал изменений частоты дыхания, не укорачивал время восстановления этих показателей. Частота сердечных сокращений на фоне оксазепама увеличивалась так же, как и в контроле. Оксазепам не вызывал достоверного снижения амплитуды кожно-гальванической реакции, вызванной зондированием кариозной полости, и укорачивал общее время реакции. После введения препарата в ответ на зондирование отмечалось даже незначительное урежение дыхания и увеличение его амплитуды. После введения оксазепама не наблюдалось увеличения частоты сердечных сокращений. Оксазепам в такой же степени, как и диазепам, уменьшал тремор, вызванный стоматологическими манипуляциями.

Нитразепам обладал сходным действием с оксазепамом. Как видно из табл. 1, нитразепам не вызывал достоверных изменений амплитуды кожно-гальванической реакции и в меньшей степени, чем остальные препараты, уменьшал ее время. В то же время нитразепам в значительной степени снижал вызванное



осмотром повышение частоты дыхания и уменьшение ее амплитуды. Одновременно укорачивалось время нормализации этих показателей. Увеличение частоты сердечных сокращений после введения нитразепама у половины пациентов сменялось урежением. Аналогичные изменения вегетативных показателей наблюдались и при зондировании кариозной полости.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что транквилизаторы бензодиазепинового ряда эффективно уменьшают, а в отдельных случаях полностью устраняют ответную реакцию испытуемых как на осмотр полости рта, так и на болевое воздействие. В ряду изученных препаратов диазепам обладает наиболее сильным эффектом. Под влиянием этого препарата происходит не только уменьшение эмоционального напряжения, вызванного ожиданием лечебных процедур, но и значительное снижение негативной эмоциональной реакции, вызванной их непосредственным проведением. Оксазепам и нитразепам не изменяют оценки аверсивности воздействующего фактора и не уменьшают реакцию в тот момент, когда стресс-стимул действует непосредственно (в момент возникновения боли), но сокращают негативный эмоциональный след, оставленный этим фактором. Исходя из этого, можно считать целесообразным применение оксазепама и нитразепама в качестве средств для премедикации перед проведением стоматологических лечебных процедур в сочетании с препаратами, уменьшающими перцепцию боли и повышающими порог болевого восприятия — ненаркотическими анальгетиками. В то же время диазепам может быть использован с этой целью не только в комбинации с анальгетиками, но и самостоятельно.

#### **Изменение структуры острой эмоционально-стрессовой реакции, вызванной раздражением пульпы зуба, под влиянием транквилизаторов**

Экспериментальное исследование действия транквилизаторов на эмоционально-стрессовую реакцию, вызванную раздражением пульпы зуба, выполнено на 19 котах (55 опытов). Стимуляция пульпы осуществлялась в условиях свободного поведения через хронические электроды, вживленные по методике, разработанной в нашей лаборатории (Ю. Н. Васильев, 1975). Параметры стимуляции составляли: частота 10 имп/с, длительность 0,5—1 мс, интенсивность 0,1—10 мА, длительность раздражения не превышала 10 с. Оценка ответной эмоционально-стрессовой болевой реакции, возникающей при градуально нарастающей интенсивности раздражения, осуществлялась по специально разработанной шкале (Ю. Д. Игнатов, А. В. Дмитриев, 1976). Транквилизаторы исследовались в широком диапазоне доз: диазепам 0,25—2 мг/кг, нитразепам 1—5 мг/кг, оксазепам 1—5 мг/кг, лоразепам 0,05—0,2 мг/кг, феназепам 0,05—0,2 мг/кг. Статисти-



ческая обработка данных проводилась методами критерия знаков Ван-дер-Ваардена и коэффициента корреляции рангов Спирмена (Л. Е. Поляков, 1971).

Анализ частоты возникновения отдельных проявлений ответной реакции при градуальном увеличении интенсивности раздражения пульпы зуба и определение корреляционных связей между ними позволили выявить ряд относительно независимых групп признаков (А. В. Дмитриев, 1977). Первыми проявлениями ответного реагирования животных на раздражение интенсивностью 0,1—0,5 мА были рефлекс открывания пасти и облизывание, которые рассматривались в качестве показателей восприятия стимулов с аверсивными свойствами. Интенсивность тока, вызывающая эти проявления, принималась за порог, и дальнейшее повышение силы раздражения осуществлялось кратно порогу. При интенсивности раздражения в 2—3 порога возникал комплекс вегето-моторных проявлений: пилоэрекция, изменение дыхания, ненаправленные движения, которые хорошо коррелировали между собой (коэффициенты 0,671; 0,718). Увеличение силы стимуляции до 4—8 порогов приводило к появлению эмоциональной генерализованной реакции, характеризующейся криком, защитными движениями, царапаньем, побегом и максимально выраженными вегетативными проявлениями. Между этими признаками обнаружены особенно высокие коэффициенты корреляции: 0,803; 0,805; 0,835. Значительно меньшие коэффициенты отмечены у этих признаков (0,435; 0,359; 0,270 и т. д.) с проявлениями, возникающими в динамике раньше, особенно с рефлексом открывания пасти и облизыванием.

На основании проведенной качественной и количественной оценки структуры болевой реакции, обусловленной стимуляцией пульпы зуба, выделены три основных уровня, включающих названные группы признаков: 1 уровень — порог болевого восприятия (возникновение защитных рефлексов — открывания пасти и облизывания); 2 уровень — соматические и вегетативные реакции, являющиеся коррелятами эмоционального реагирования на переносимую боль; 3 уровень — генерализованная эмоционально-поведенческая реакция, свидетельствующая о восприятии непереносимой боли.

Суммарные данные о влиянии транквилизаторов бензодиазепинового ряда на эмоционально-стрессовую реакцию, вызванную раздражением пульпы зуба, представлены в табл. 2. Исследованные препараты в возрастающих дозах прогрессивно уменьшали выраженность ответной эмоционально-поведенческой реакции. Так, диазепам в дозе 0,5 мг/кг вызывал небольшое снижение общей двигательной активности у животных и повышение порога возникновения защитных движений, царапанья и побега. Наблюдаемое уменьшение эмоционально-поведенческих проявлений сопровождалось торможением вегето-моторного реагиро-



вания, при отсутствии изменений порога болевого восприятия (рис. 4). Увеличение дозы диазепама до 1 мг/кг приводило к появлению незначительной атаксии. Одновременно наблюдалось полное устранение побега, голосовой реакции. Кроме того, повышалась средняя интенсивность раздражения, необходимая для возникновения защитных движений, царапанья и признаков вегето-моторного реагирования (пилоэрекция и изменение дыхания). Диазепам в широком диапазоне доз не изменял порог возникновения рефлекса открывания пасти и облизывания.

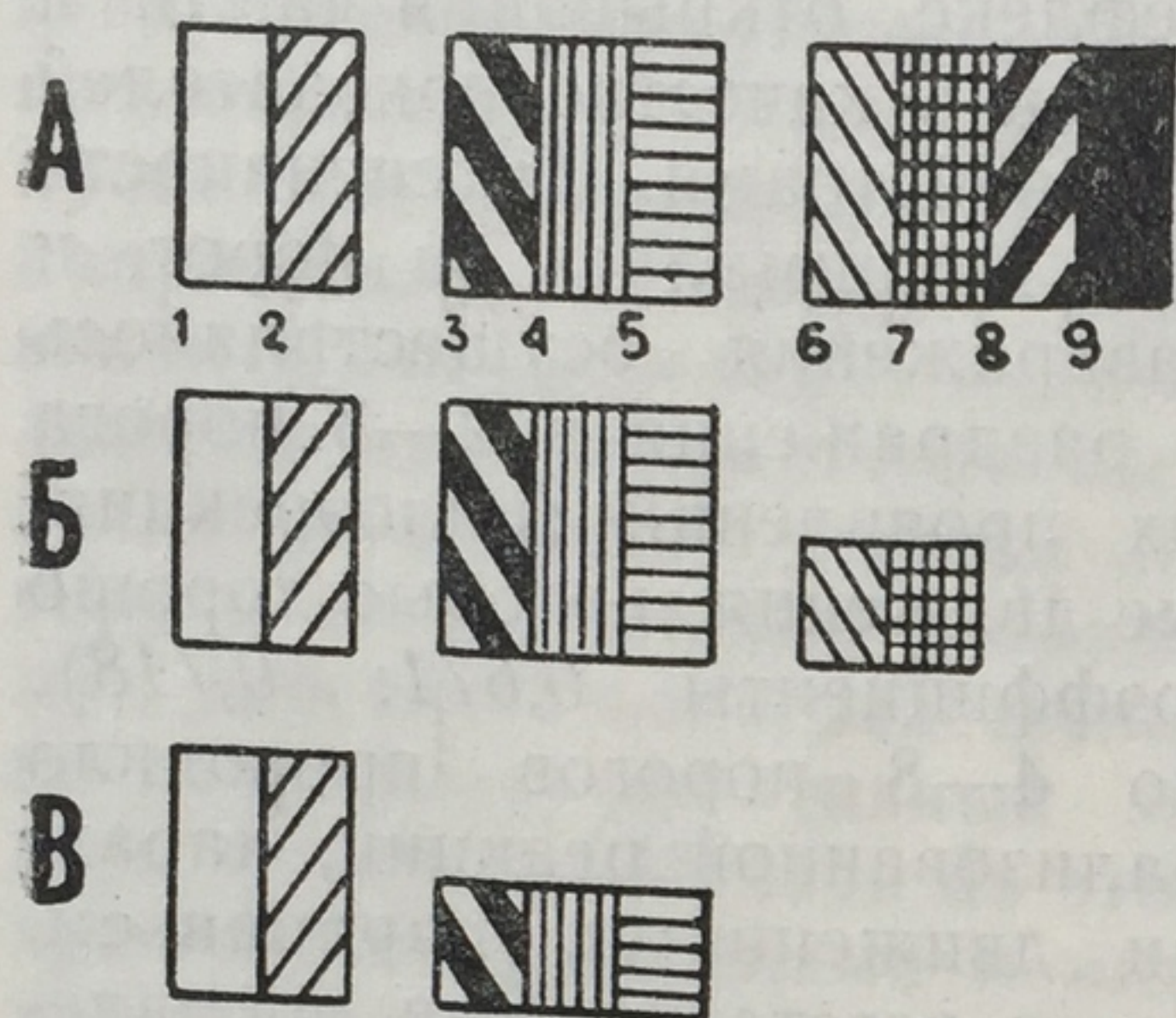


Рис. 4. Изменение структуры острой эмоционально-стрессовой реакции, вызванной раздражением пульпы зуба кошки, под влиянием диазепама.

А — структура болевой реакции в контроле; Б, В — на фоне диазепама в дозах 0,5 мг/кг и 1 мг/кг соответственно. Столбиками обозначены отдельные признаки ответного реагирования животных: 1 — рефлекс открывания пасти, 2 — облизывание, 3 — пилоэрекция, 4 — изменение дыхания, ненаправленные движения, 6 — защитные движения, 7 — побег, 8 — царапанье, 9 — голосовая реакция.

Своеобразное влияние на структуру болевой реакции оказывал лоразепам. Под влиянием препарата в дозе 0,05 мг/кг отмечалось увеличение общей двигательной активности животных и одновременное понижение порога возникновения таких компонентов эмоционально-поведенческого реагирования на боль, как царапанье и побег. Увеличение дозы до 0,1 мг/кг сопровождалось достоверным повышением порога возникновения всех компонентов эмоционального реагирования на боль, а также увеличением средней интенсивности, необходимой для возникновения ненаправленных движений. В этой дозе препарат вызывал незначительную атаксию.

Феназепам по сравнению с другими препаратами существенно не влиял на комплексную реакцию, вызванную раздра-

Нитразепам и оксазепам обладали сходным эффектом (табл. 2). Под влиянием препаратов в дозе 1 мг/кг отмечалось торможение ответного реагирования на ноцицептивное воздействие. Однако, уменьшение выраженности признаков ответных реакций не было статистически достоверным. Повышение дозы до 3 мг/кг сопровождалось увеличением средней интенсивности, необходимой для возникновения побега, защитных движений, царапанья и голосовой реакции. Параллельно развивалось угнетение признаков второго уровня ответной реакции: возрастала средняя интенсивность раздражения для появления пилоэрекции, ненаправленных движений, изменения дыхания. У оксазепама торможение этих проявлений было выражено в значительно меньшей степени.

Влияние		Препарат	Доза в мг
Диазепам	20 опытов	К	0,5
			1,0
			3,0
Нитразепам	10 опытов	К	1,0
			3,0
			3,0
Оксазепам	11 опытов	К	1,0
			3,0
			3,0
Лоразепам	8 опытов	К	0,05
			1,0
			1,0
Феназепам	6 опытов	К	0,05
			1,0
			1,0

Примечание: в пороговых, необходимых для возникновения компонентов реакции, атаксию. Клинически только их спонтанную реакцию.



Таблица 2

Влияние транквилизаторов бензодиазепинового ряда на эмоционально-стрессовую реакцию, вызванную раздражением пульпы зуба

Препарат	Доза в мг/кг	Уровни болевой реакции и их проявления								
		1			2			3		
		Рефлекс открывания пасти	Облизывание	Пилоэрекция	Изменение дыхания	Ненаправлен- ные движе- ния	Защитные движения	Царапание	Побег	Голосовая реакция
Диазепам 20 опытов	K	1,0	1,6	2,4	1,8	2,1	5,6	6,1	8,0	9,3
	0,5	1,0	1,9	3,3*	2,7*	2,3	10,6*	10,1*	12,7*	14,2*
	1,0	1,2	2,5*	4,8*	3,4*	3,5*	14,0*	16,8*	не по- лучен	не полу- чен
Нитразепам 10 опытов	K	1,0	1,5	2,2	2,0	2,2	5,2	6,2	8,0	10,0
	1,0	1,0	1,7	2,2	2,0	2,4	5,5	6,4	8,4	10,4
	3,0	1,0	1,7	3,2*	3,3*	3,2*	7,6*	8,8*	10,6*	12,8*
Оксазепам 11 опытов	K	1,0	1,5	2,5	2,0	2,2	5,7	6,9	8,4	9,8
	1,0	1,0	1,6	2,5	2,0	2,2	6,0	7,3	8,7	10,4
	3,0	1,0	1,6	2,6	2,6*	2,6*	8,0*	9,6*	11,4*	11,1*
Лоразепам 8 опытов	K	1,0	1,6	2,2	2,1	2,5	4,6	6,0	7,7	10,6
	0,05	1,0	1,7	2,5	2,1	2,4	4,4	5,0*	6,5*	10,0
	1,0	1,0	1,9	2,6	2,5	3,1*	5,7*	7,0*	9,2*	12,3*
Феназепам 6 опытов	K	1,0	1,6	2,3	2,0	2,0	5,2	6,0	7,6	10,0
	0,05	1,0	1,6	2,5	2,0	2,0	5,2	6,3	8,0	10,0
	1,0	1,0	2,2	3,0	2,2	2,3	7,6*	7,6*	9,0*	10,5*

Примечание: цифры — средняя интенсивность раздражения пульпы в порогах, необходимая для возникновения данного признака; \* — сдвиг достоверен по сравнению с контролем ( $P \leq 0,01$ ); K — контроль.

жением пульпы зуба. Изменение эмоционально-поведенческих компонентов болевой реакции отмечалось при действии препарата только в дозе 1 мг/кг, которая вызывала также небольшую атаксию.

Клиническая ценность транквилизаторов определяется не только их способностью устранять острую эмоционально-стрессовую реакцию, но и влиянием на состояние эмоционального



напряжения, связанного с длительным воздействием стресс-фактора. Ранее нами была прослежена стресс-протективная активность транквилизаторов бензодиазепинового ряда при состояниях эмоционального напряжения, обусловленного повторяющимися болевыми воздействиями в течение 2—3 недель, т. е. в условиях, когда экспериментальная камера приобретала роль аверсивного фактора, запускающего эмоциональную реакцию животного (А. В. Дмитриев, 1975). Состояние эмоционального напряжения, связанное с ожиданием боли, характеризовалось противодействием посадке в экспериментальную камеру, а после помещения в камеру — состоянием парализующего страха, сопровождающимся угнетением исследовательской активности и развитием вегетативных реакций.

Транквилизаторы однотипно, но в разной степени, изменяли состояние ожидания боли, что проявлялось прежде всего уменьшением страха перед экспериментальной камерой и повышением исследовательской и общей двигательной активности. Исключение составлял феназепам, при действии которого состояние эмоционального напряжения практически не изменялось. Наиболее отчетливым эффектом среди исследованных препаратов обладал лоразепам, несколько уступал ему диазепам.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов показали, что все исследованные препараты обладают сходным эффектом, заключающимся в последовательном устранении компонентов болевой реакции, вызванной раздражением пульпы зуба. Характерно, что эффект препаратов ориентирован преимущественно на подавление эмоционально-поведенческих проявлений, и в меньшей степени, на компоненты вегето-моторного обеспечения ответной реакции, т. е. при действии препаратов в первую очередь угнетается внешнее выражение интенсивной боли и увеличивается период переносимости боли. Учитывая диапазон доз, в пределах которого развивался эффект отдельных препаратов, можно заключить, что наиболее активными транквилизаторами в исследованной группе являются диазепам, нитразепам и оксазепам. Кроме того, диазепам в значительно большей степени, чем остальные препараты, тормозит развитие болевой реакции в дозах, не вызывающих атаксию.

Транквилизаторы бензодиазепинового ряда вызывают отчетливое торможение острой стрессорной реакции, вызванной раздражением пульпы, и в значительной степени уменьшают состояние эмоционального напряжения, вызванного ожиданием боли. Полученные экспериментальные данные о сравнительной антистрессовой активности транквилизаторов этой группы хорошо согласуются с результатами клинического изучения выбранных препаратов. Вызываемое бензодиазепинами торможение эмоциональной реакции на боль может иметь в своей основе повышение активности системы положительного подкрепления при одновременном понижении активности системы

отрицатель-  
с соавт.,  
ния, вып  
Ю. Д. И  
болевой  
нового ря  
называем  
Такие пре  
ливают а  
ление афф

В ФАРМАК

Ю.

Известн  
вождается  
животных  
тов, 1976;  
до последн  
ление, регу  
ставление  
подхода к  
шинстве ис  
ние болевой  
эмоциональ  
В работ  
ванием мет  
воздействия  
проявлений  
возникающ  
ляется не т  
ее эмоцион  
А. В. Дмит  
ноцицептив  
механизмы  
соб коррекц  
с этих пози  
хотя его исс  
аспекте име  
стресс-протек  
средств.  
В связи с  
нами модели



отрицательного подкрепления (Н. А. Паткина, 1974; Black с соавт., 1972). С другой стороны, как показывают исследования, выполненные в нашей лаборатории (А. В. Дмитриев, Ю. Д. Игнатов, 1978), уменьшение эмоционально-стрессовой болевой реакции под влиянием транквилизаторов бензодиазепинового ряда может быть связано с повышением активности так называемых «антиноцицептивных систем» головного мозга. Такие препараты, как диазепам, оксазепам и нитразепам усиливают антиноцицептивные влияния, направленные на подавление аффективного компонента боли.

**ПСИХО- И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ  
АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ЭФФЕКТА И ЕГО РОЛИ  
В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА  
БОЛЕВОГО ГЕНЕЗА**

*Ю. Н. ВАСИЛЬЕВ, А. В. ДМИТРИЕВ, Ю. Д. ИГНАТОВ*

Известно, что стимуляция различных структур мозга сопровождается ослаблением или полным подавлением реагирования животных на болевое воздействие (А. В. Вальдман, Ю. Д. Игнатов, 1976; Mayer, Liebeskind, 1974). Антиноцицептивный эффект до последнего времени рассматривался исключительно как явление, регулирующее болевую чувствительность. Такое представление во многом обусловлено особенностями методического подхода к его изучению, заключающегося в том, что в большинстве исследований обращалось внимание лишь на повышение болевого порога, и практически не изучалось изменение эмоционально-поведенческих компонентов ответной реакции.

В работах, выполненных в нашей лаборатории с использованием метода градуально увеличивающегося ноцицептивного воздействия, позволяющего оценить весь комплекс ответных проявлений болевого реагирования, показано, что анальгезия, возникающая при стимуляции глубоких структур мозга, проявляется не только сдвигами в перцепции боли, но и изменением ее эмоционально-поведенческих компонентов (Ю. Д. Игнатов, А. В. Дмитриев, 1976). Это позволило предположить, что антиноцицептивные влияния могут рассматриваться не только как механизмы центральной анальгезии, но и как оперантный способ коррекции эмоционального стресса болевого генеза. Однако, с этих позиций антиноцицептивный эффект изучен недостаточно, хотя его исследование в таком нейро- и психофизиологическом аспекте имеет важное значение для выяснения механизмов стресс-протективного действия болеутоляющих и психотропных средств.

В связи с этим в настоящем исследовании на разработанной нами модели хронического эксперимента, позволяющей оценить



изменения компонентов стрессорной реакции болевого генеза от порога восприятия аверсивного воздействия до генерализованного реагирования, изучалось проявление антиноцицептивного эффекта и выявлялись ?модулирующие влияния анальгетиков и транквилизаторов на эффекты активации антиноцицептивных зон мозга. С целью изучения нейрофизиологических механизмов антиноцицептивного эффекта в острых опытах на тех же животных исследовалось влияние центральной стимуляции на ?фоновую и вызванную активность нейронов дорсального рога и ее изменение при действии анальгетиков.

### Структура эмоционально-стрессовой реакции, возникающей при раздражении кожного нерва и ее изменения при стимуляции антиноцицептивных зон мозга.

Всего выполнено 110 хронических экспериментов на 28 котах в условиях свободного поведения. Раздражение кожного нерва и пульпы зуба осуществлялось через хронически имплантированные электроды по методике, описанной ранее (Ю. Н. Васильев, 1975; О. С. Медведев, Н. А. Степочкина, 1977). Оценка комплексной реакции производилась по разработанной нами условной шкале. Стимуляция центрального серого вещества (ЦСВ) и гипоталамуса осуществлялась через моно- и биполярные электроды. Параметры стимуляции подбирались индивидуально для каждого животного в следующем диапазоне: частота 50—100 *имп/с*, амплитуда 0,2—0,8 *мА*. Общее время раздражения кожного нерва не превышало 2 минут.

Градualное увеличение интенсивности раздражения кожного нерва сопровождалось последовательным возникновением ряда отдельных компонентов болевой реакции. Начальными проявлениями ответного реагирования на ноцицептивное воздействие были флексорный рефлекс и ориентировочная реакция, в которую объединялись такие признаки, как вздрагивание, замирание, прижимание ушей, поворот головы. Интенсивность раздражения, необходимая и достаточная для возникновения этих рефлекторных реакций, принималась за пороговую. Увеличение интенсивности стимуляции в 2—3 раза сопровождалось усилением выраженности флексорного рефлекса и появлением вегетативных признаков — изменения дыхания, ?пилоэрекции, расширения зрачков. Наряду с этим возникало состояние напряжения: животные выпускали когти, вжимались в угол экспериментальной камеры. При кратковременном раздражении стимулами, превышающими порог в 3—6 раз у животных развивалась генерализованная реакция, завершающаяся побегом и вокализацией. Одновременно резко усиливались вегетативные проявления, повышалась агрессивность.

Как показал корреляционный анализ полученных данных, обработанных методами ?непараметрической статистики, все ком-

поненты о  
друг с дру  
знаков име  
отчетливо  
степени — с  
стороны, у  
денты корре

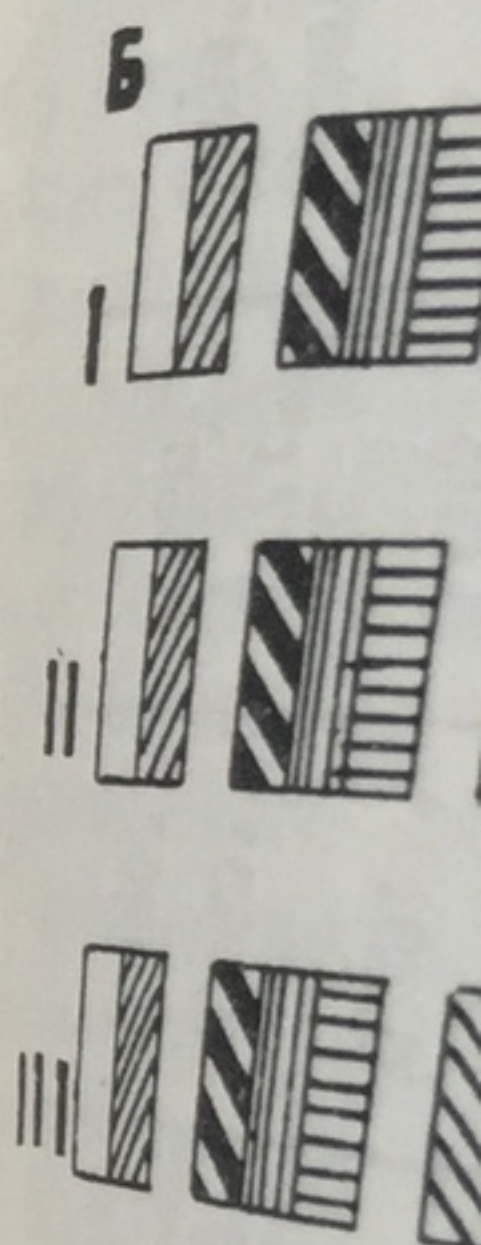


Рис. 5. Влияние стимуляции на реакцию, вызванную раздражением кожного нерва. А — исходная болевая реакция; Б — реакция, вызванная стимуляцией ЦСВ — 15 и 30 с; В — реакция, вызванная стимуляцией ЦСВ — 6 В. Цифровые обозначения: 1 — флексорный рефлекс, 2 — пилоэрекция, 3 — изменение дыхания, 4 — изменение зрачка, 5 — побег.

реагирования — напряж  
ния. Корреляционный  
разделить структуру ко  
шей при раздражении ко  
пульпы зуба (см. статью  
сборнике), на отдельные  
накового функционально  
Раздражение центрально  
растущей интенсивности  
успешней отдельных  
реакции на ноцицеп  
наша для ус



поненты ответной реакции статистически достоверно связаны друг с другом (табл. 1). Вместе с тем, отдельные группы признаков имеют между собой более тесные связи. Так, побег отчетливо связан с агрессивностью и вокализацией и в меньшей степени — с другими компонентами ответной реакции. С другой стороны, у пороговых признаков отмечаются высокие коэффициенты корреляции между собой и признаками вегето-моторного

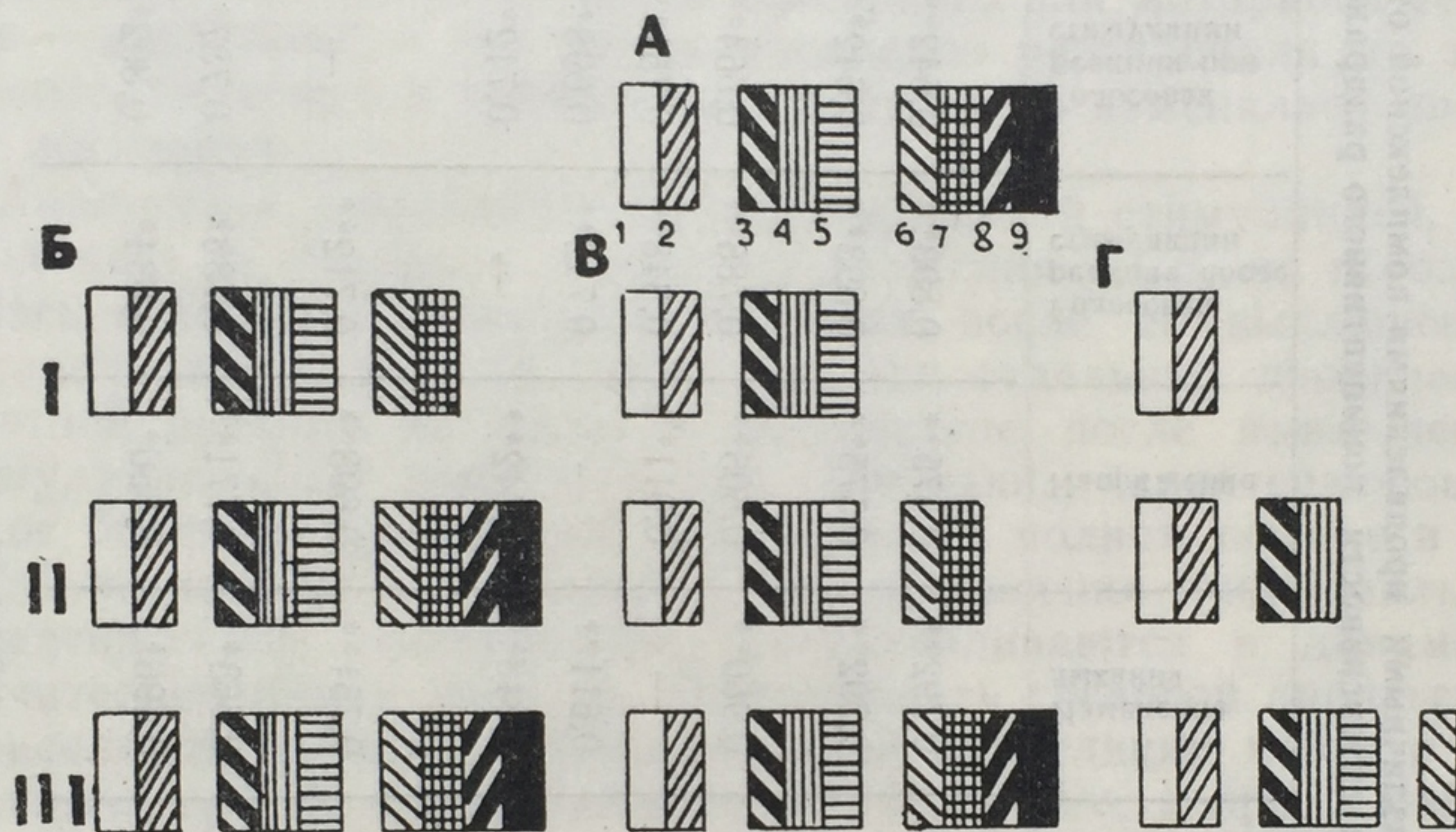


Рис. 5. Влияние стимуляции антиноцицептивной точки на генерализованную реакцию, вызванную раздражением кожного нерва.

А — исходная болевая реакция, Б — изменение ответной реакции при интенсивности стимуляции ЦСВ — 4 В, I — в момент стимуляции, II — и III — соответственно через 15 и 30 с после стимуляции ЦСВ. В — то же при интенсивности стимуляции ЦСВ — 6 В, Г — то же при интенсивности стимуляции 7 В. Условные обозначения: 1 — флексорный рефлекс, 2 — ориентировочная реакция, 3 — пилоэрекция, 4 — изменение дыхания, 5 — состояние напряжения, 6 — голосовая реакция, 7 — голосовая реакция в постстимульном периоде, 8 — агрессивность, 9 — побег.

реагирования — напряжением, пилоэрекцией, изменением дыхания. Кросскорреляционный анализ полученных данных позволил разделить структуру комплексной ответной реакции, возникающей при раздражении кожного нерва, как и при стимуляции пульпы зуба (см. статью А. В. Дмитриева с соавт. в настоящем сборнике), на отдельные уровни, объединяющие признаки одинакового функционального значения.

Раздражение центрального серого вещества стимулами возрастающей интенсивности сопровождалось последовательным угнетением отдельных компонентов эмоционально-стрессовой реакции на ноцицептивное воздействие. Как видно из рис. 5, антиноцицептивный эффект проявлялся прежде всего уменьшением или устранением признаков эмоционально-поведенческого



Таблица 1

Коэффициенты корреляции рангов (по Спирмену) между различными проявлениями комплексной ответной реакции, возникающей при градуально увеличивающейся интенсивности ноцицептивного раздражения

	Флексорный рефлекс	Ориенти- ровочная реак- ция	Пилоэрекция	Изменение дыхания	Напряжение	Голосовая реакция после стимуляции	Голосовая реакция при стимуляции	Агрессив- ность	Побег
Флексорный рефлекс	—	1,000**	1,000**	0,792**	0,575**	0,893**	0,642**	0,663*	0,641*
Ориентировочная реак- ция	1,000**	—	1,000**	0,792**	0,575**	0,893**	0,642**	0,663*	0,641*
Пилоэрекция	1,000**	1,000**	—	0,960**	0,605**	0,786**	0,664**	0,814*	0,529*
Изменение дыхания	0,792**	0,792**	0,960**	—	0,611**	0,848**	0,751**	0,663*	0,496*
Состояние напряжения	0,575**	0,575**	0,605**	0,611**	—	0,742**	0,698**	0,771*	0,656*
Голосовая реакция в постстимульном пе- риоде	0,893**	0,893**	0,786**	0,848**	0,742**	—	0,712**	0,738*	0,634*
Голосовая реакция во время стимуляции	0,642*	0,642*	0,664**	0,751**	0,698**	0,712**	—	0,787**	0,802**
Агрессивность	0,663*	0,663*	0,814*	0,663*	0,771*	0,738*	0,787**	—	0,980**
Побег	0,641*	0,641*	0,529*	0,496*	0,656*	0,634*	0,802**	0,980**	—

Примечание: \* — достоверно значимые коэффициенты при  $P < 0,05$ ; \*\* — достоверно значимые коэффициенты при  $P < 0,01$ .



реагирования на боль. Характерно, что торможение этих признаков наблюдалось у всех животных при параметрах центральной стимуляции, которые не вызывали повышения порога восприятия боли и вегето-моторного реагирования на боль. Дальнейшее повышение интенсивности раздражения ЦСВ приводило к полному устранению эмоционально-поведенческих компонентов и уменьшению вегетативных реакций с последующим повышением порога болевого восприятия (рис. 5). Весьма существенно, что антиноцицептивный эффект стимуляции ЦСВ не сопровождался возникновением сенсорного или моторного дефицита — животные в это время адекватно реагировали на зрительные, слуховые и тактильные стимулы, не изменялась пищевая мотивация.

Анальгезия, вызванная антиноцицептивной стимуляцией, наблюдалась не только в период раздражения ЦСВ, но и сохранялась в течение некоторого времени после ее выключения. Исследование динамики восстановления отдельных проявлений ответной реакции на болевое воздействие после выключения стимуляции ЦСВ показало, что признаки, характеризующие порог болевого восприятия, появляются в полном объеме в течение первых 10 с, в то время как проявления эмоционально-поведенческого реагирования восстанавливаются в динамике значительно позже (рис. 5). Длительность следовой анальгезии зависела от времени предшествующей стимуляции мозга и составляла при 30 с раздражении от 15 до 30 с, а при 5 мин — 40—60 с. Характерно, что увеличение времени следовой анальгезии происходило за счет замедленного восстановления признаков генерализованного реагирования.

Таким образом, характер изменения эмоционально-стрессовых реакций, вызванных раздражением кожного нерва или пульпы зуба и динамика восстановления отдельных ее проявлений в последствии, свидетельствуют о том, что антиноцицептивные влияния модулируют в первую очередь наиболее индивидуальный, наиболее лабильный компонент болевой реакции — эмоционально-поведенческое реагирование и интервал переносимости боли, и в функциональном отношении могут рассматриваться как один из способов коррекции стресса болевого генеза. Эта модуляция может осуществляться за счет нарушения механизмов, формирующих признаки генерализованной реакции на боль, в частности, на уровне лимбической системы и гипоталамуса, с которыми центральное серое вещество имеет многочисленные морфологически идентифицированные связи (Pert, Yaksh, 1974). Роль отдельных структур гипоталамуса и лимбической системы в регуляции эмоционально-поведенческих проявлений ответной реакции на ноцицептивное воздействие отчетливо показано в ранее выполненных исследованиях нашей лаборатории (Д. Я. Жукова, 1973; М. М. Козловская, 1973).



## Изменение антиноцицептивного эффекта, возникающего при стимуляции среднего мозга, под влиянием анальгетиков и транквилизаторов

Влияние анальгетиков и транквилизаторов на болевую реакцию животных исследовалось при подпороговом раздражении антиноцицептивных зон мозга, т. е. при интенсивности стимулов, не вызывающих изменение эмоционально-стрессового компонента, и при пороговом раздражении ЦСВ, сопровождающимся уменьшением выраженности признаков эмоционально-поведенческого реагирования на боль. Анальгетики и транквилизаторы вводились в дозах, не изменявших ответную реакцию животных на ноцицептивное воздействие в хронических экспериментах: морфин — 1 мг/кг, фентанил — 20 мкг/кг, промедол — 2 мг/кг, диазепам — 0,25 мг/кг, нитразепам — 1 мг/кг, феназепам — 0,05 мг/кг.

Морфин и фентанил в субанальгетических дозах обладали принципиально сходным действием. Эти препараты способствовали проявлению антиноцицептивного эффекта при подпороговой стимуляции среднего мозга. Как видно из рис. 6, на фоне анальгетиков антиноцицептивная стимуляция вызывала подавление признаков генерализованного реагирования. Кроме того, анальгетики углубляли анальгезию при пороговом раздражении ЦСВ, что проявлялось полным устранением эмоционально-поведенческих проявлений и уменьшением вегето-моторных компонентов боли (рис. 6). Эти препараты также способствовали еще большему по сравнению с контролем повышению болевого порога и удлинению следовой анальгезии. Увеличение времени восстановления болевой реакции при действии анальгетиков обусловлено преимущественной задержкой восстановления побега, голосовой реакции, защитно-оборонительных движений, в то время как признаки, характеризующие порог восприятия боли, восстанавливаются через тот же промежуток времени, что и в контроле (рис. 6).

В отличие от морфина и фентанила, промедол в дозе 2 мг/кг не способствовал проявлению антиноцицептивного эффекта при подпороговой стимуляции среднего мозга, не углублял анальгезии при пороговой стимуляции и незначительно увеличивал время следовой анальгезии.

Влияние транквилизаторов на антиноцицептивный эффект исследовалось в опытах с использованием стимуляции пульпы зуба. Препараты вводились в дозах, которые не изменяли исходной болевой реакции. Диазепам в дозе 0,25 мг/кг и нитразепам в дозе 1 мг/кг способствовали выявлению антиноцицептивного эффекта при подпороговой стимуляции, что проявлялось уменьшением эмоционально-поведенческого реагирования на боль (рис. 7). Однако, в отличие от анальгетиков, транквилизаторы практически не оказывали эффекта при пороговой акти-

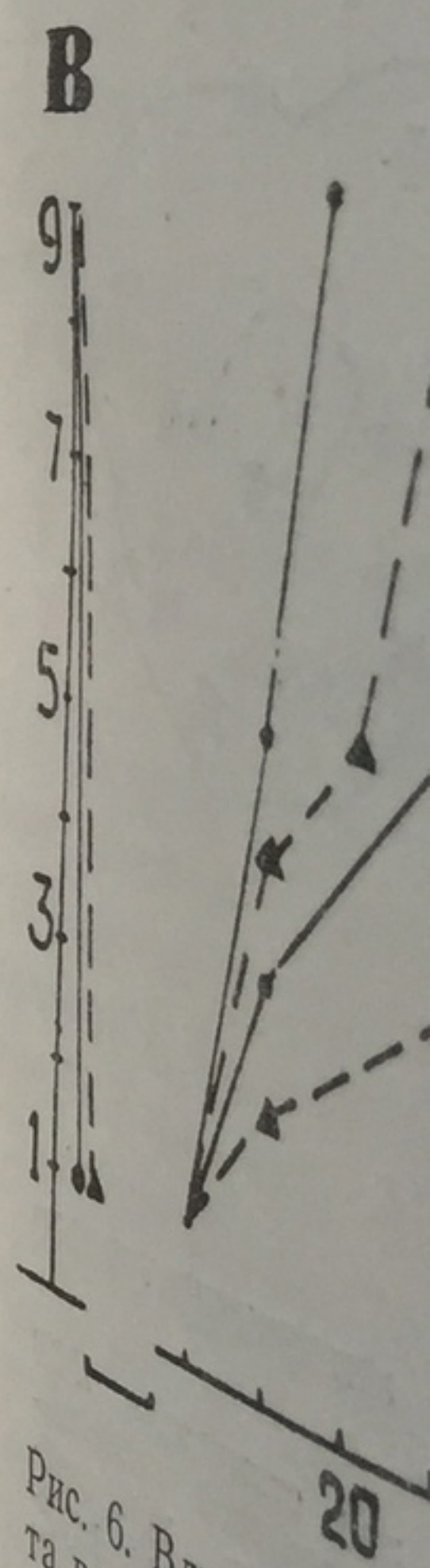
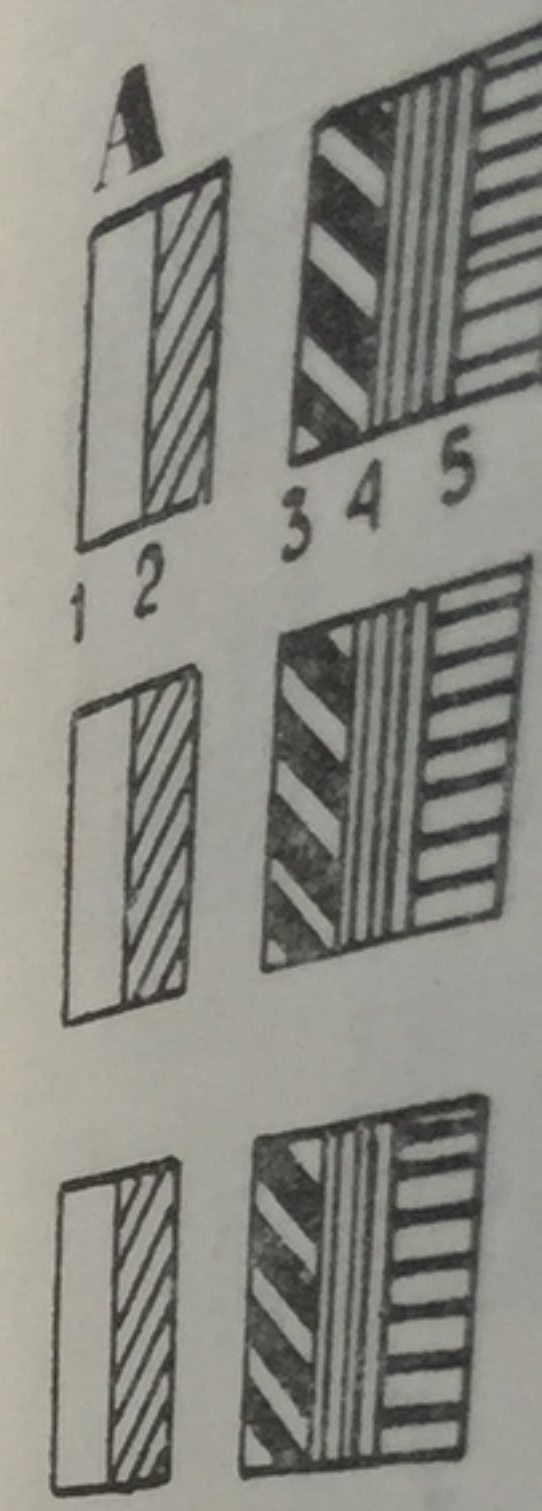


Рис. 6. Влияние морфина и фентанила на возникающий при стимуляции среднего мозга болевой эффект. А-1 — структура болевых зон; А-2 — структура болевых зон при подпороговой стимуляции; А-3 — структура болевых зон при пороговой стимуляции; А-4 — структура болевых зон при пороговой стимуляции в течение 30 мин; А-5 — структура болевых зон при пороговой стимуляции в течение 30 мин. В — динамика восстановления болевой реакции при пороговой стимуляции в течение 30 мин.



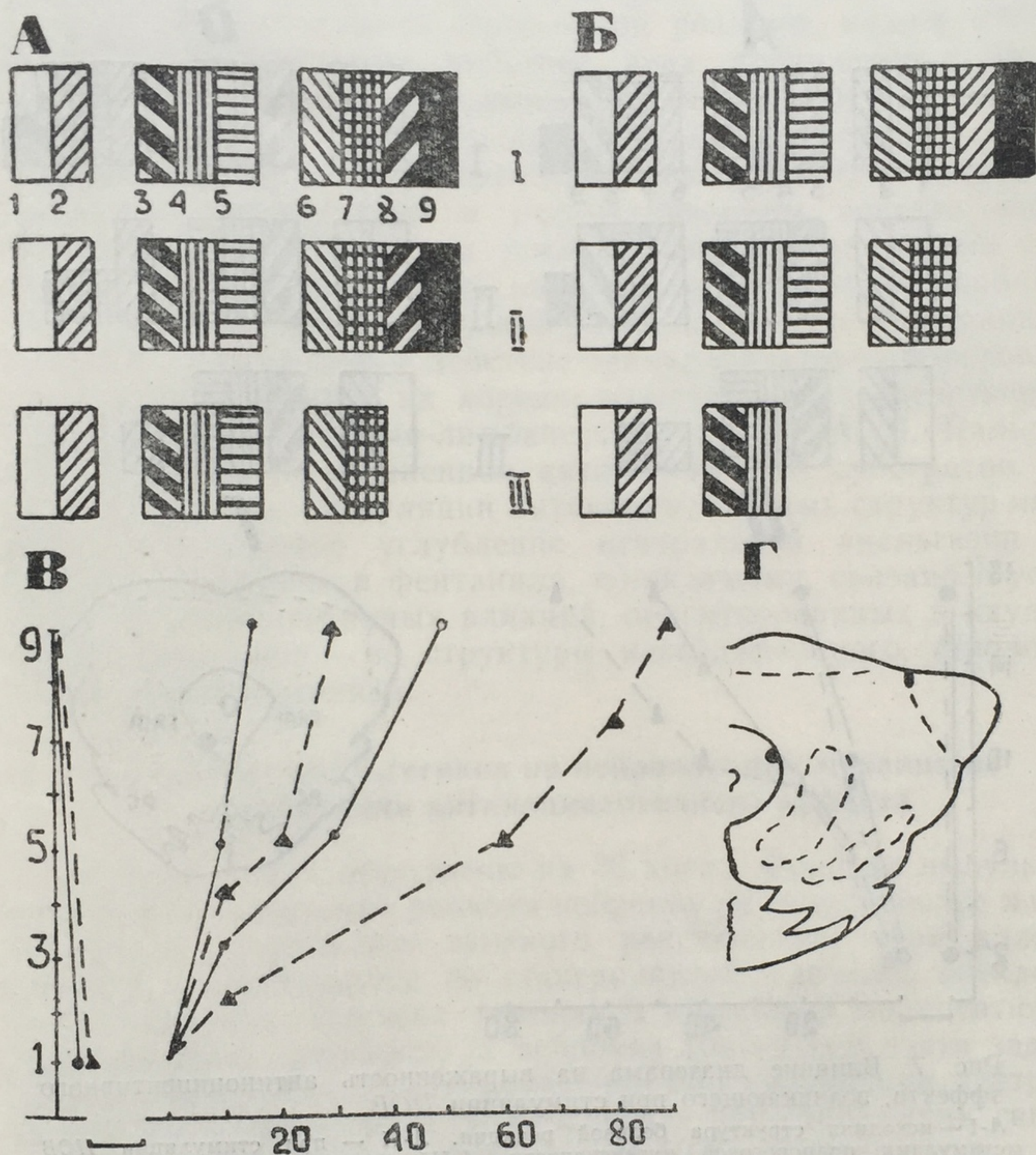


Рис. 6. Влияние морфина на выраженность антиноцицептивного эффекта возникающего при стимуляции ЦСВ.

А-I — структура болевой реакции в контроле, А-II — при стимуляции ЦСВ стимулами подпороговой интенсивности. А-III — при пороговой интенсивности стимуляции ЦСВ. Б-I — структура болевой реакции при действии морфина в дозе 1 мг/кг, Б-II и Б-III — структура болевой реакции при подпороговой (II) и пороговой (III) стимуляции ЦСВ на фоне морфина в дозе 1 мг/кг. В — динамика восстановления болевой реакции при стимуляции мозга в течение 30 с и 5 мин; сплошная линия — контроль, пунктир — после морфина в дозе 1 мг/кг. По оси абсцисс — время в с, по оси ординат — признаки болевой реакции. Г — схема фронтального среза среднего мозга с локализацией стимулирующего электрода. Обозначения для столбиков те же, что и на предыдущем рисунке.



вазии антиноцицептивных «точек». Диазепам и нитразепам в меньшей степени, чем анальгетики, увеличивали время следовой анальгезии при 5-мин. стимуляции ЦСВ. Феназепам в от-

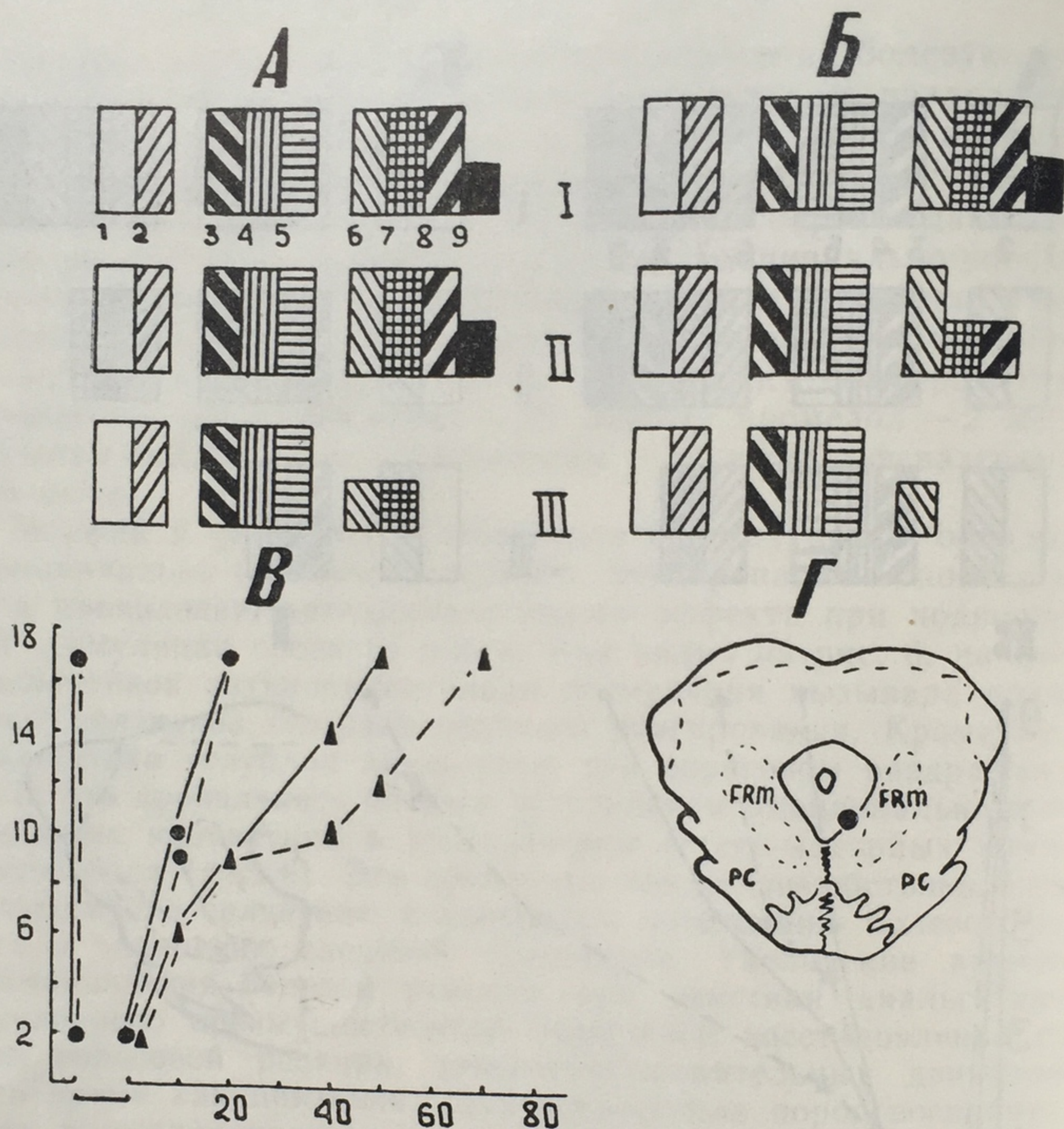


Рис. 7. Влияние диазепама на выраженность антиноцицептивного эффекта, возникающего при стимуляции ЦСВ.

А-I — исходная структура болевой реакции. А-II — при стимуляции ЦСВ стимулами подпороговой интенсивности. А-III — при пороговой интенсивности стимуляции ЦСВ. Б-I — структура болевой реакции при действии диазепама в дозе 0,25 мг/кг. Б-II и Б-III — структура болевой реакции на фоне диазепама в дозе 0,25 мг/кг. В — динамика восстановления болевой реакции при стимуляции мозга в течение 30 с (кружки) и 5 мин (треугольники), сплошная линия — в контроле, пунктир — после введения диазепама. Г — схема фронтального среза мозга с локализацией стимулирующего электрода. Обозначения столбиков: 1 — рефлекс открывания пасти, 2 — облизывание, 3 — пилоэрекция, 4 — изменение дыхания, 5 — ненаправленные движения, 6 — защитные движения, 7 — побег, 8 — царапанье, 9 — голосовая реакция. Остальные обозначения как на рис. 6.

личие от других препаратов, не вызывал углубления анальгезии при подпороговой стимуляции ЦСВ и не удлинял следовой анальгезии.

Таким образом, результаты настоящих опытов позволяют считать, что одним из механизмов стресс-протективного дей-



ствия анальгетиков и транквилизаторов может быть изменение модулирующих влияний антиноцицептивных зон мозга. Основываясь на том, что усиление антиноцицептивного эффекта происходит за счет первичного подавления наиболее высокоинтегрированных проявлений стрессорной реакции, можно считать, что стресс-протективное действие этих препаратов в первую очередь обусловлено изменением антиноцицептивных влияний, направленных на структуры диэнцефального уровня.

Существенное отличие антистрессорного действия транквилизаторов от анальгетиков в рассматриваемом аспекте заключается в их избирательном усилении антиноцицептивных влияний, ориентированных лишь на подавление эмоционально-поведенческих компонентов болевой реакции. Можно предположить, что стресс-протективное действие транквилизаторов обусловлено сочетанием эффектов их хорошо известного непосредственного влияния на гипоталамо-лимбическом уровне (А. В. Вальдман с соавт., 1976) с изменением активности этих субстратов, возникающими при стимуляции антиноцицептивных структур мозга. Более выраженное углубление центральной анальгезии под влиянием морфина и фентанила, по-видимому, связано с усилением антиноцицептивных влияний, ориентированных в каудальном направлении — на структуры мезенцефального, стволового и спинального уровней.

#### **Влияние анальгетиков на нейрональные механизмы реализации антиноцицептивного эффекта**

Острые опыты выполнены на 38 котах. Фоновая импульсная активность и ответная реакция нейронов на механическое и электрическое раздражение кожного рецептивного поля каждого нейрона исследовались по общепринятой методике внеклеточного отведения. Изучена фоновая и вызванная ноцицептивным воздействием активность 72 нейронов дорсальной части заднего рога спинного мозга и ее изменения при стимуляции центрального серого вещества, и 30 нейронов — при стимуляции гипоталамуса. Локализация электродов в ЦСВ, гипоталамусе и дорсальном роге определялась на серийных гистологических срезах мозга.

Большинство исследованных нейронов (54) обладали низкочастотной фоновой активностью (менее 10 *имп/с*). Нейроны имели кожное рецептивное поле различной протяженности с наиболее частой локализацией в области стопы и голени. Общим физиологическим свойством изученных клеток являлась их способность отвечать на ноцицептивное воздействие в области рецептивного поля. Типичная ответная реакция нейрона на ноцицептивное раздражение представлена на рис. 8. Как видно из рисунка, сдавление кожи зубчатым зажимом или электрическая стимуляция кожи игольчатыми электродами сопровожда-



лась резким увеличением частоты импульсной активности нейронов.

В зависимости от характера вызванного ответа, все исследованные нейроны были разделены на 3 группы: у 27 нейронов активность увеличивалась по сравнению с контролем в 3—5 раз; у 17 нейронов — в 6—7 раз; у 28 нейронов, как правило, с низкочастотной фоновой активностью, — в 8 и более раз. Нам не

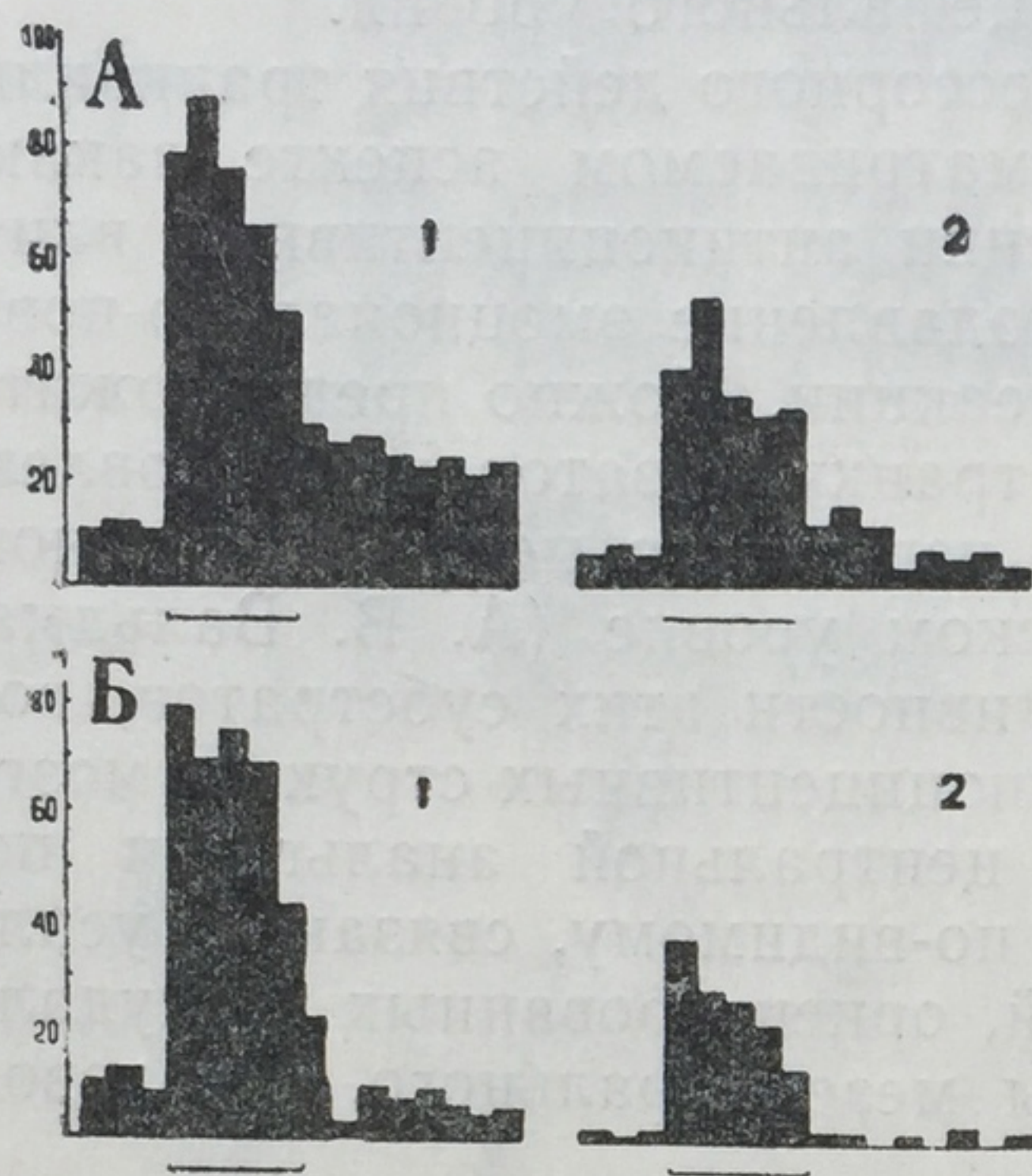


Рис. 8. Влияние морфина в дозе 1 мг/кг на ответную реакцию нейрона V слоя спинного мозга на ноцицептивное раздражение при стимуляции ЦСВ среднего мозга.

А — частотная гистограмма ответной реакции нейрона на ноцицептивное воздействие, до — 1 и во время стимуляции ЦСВ-2. Б — то же на фоне морфина в дозе 1 мг/кг. По оси ординат — частота импульсов в с, по оси абсцисс — время в с. Линия под осью абсцисс — время сдавливания кожи зубчатым зажимом. (5 с).

рикулярного и дорсомедиального ядер и передней гипоталамической области, с которой в хронических экспериментах наблюдалось угнетение эмоционально-поведенческого реагирования на болевое воздействие (Ю. Д. Игнатов, Ю. Н. Васильев, 1975).

Морфин и фентанил во всех опытах усиливали торможение нейрональной активности дорсальной части заднего рога, возникающее при раздражении ЦСВ. Подпороговая стимуляция ЦСВ, не вызывавшая изменения фоновых и вызванных разрядов нейронов, на фоне субанальгетических доз морфина (1—2 мг/кг) приводила к отчетливому снижению ответных реакций клеток на ноцицептивное раздражение кожи рецептивного поля. Как видно из рис. 8, сам морфин в дозе 1 мг/кг не изменял фоновую и вызванную активность нейронов. В то же время морфин способ-

удалось выявить какую-либо зависимость выраженности ответа от локализации нейронов и параметров их рецептивных полей.

Раздражение центрального серого вещества среднего мозга стимулами интенсивностью, вызывавшей подавление комплексной реакции на боль в хронических экспериментах, приводило к угнетению фоновой активности нейронов дорсального рога. Так, урежение спонтанных разрядов зарегистрировано у 58 из 72 исследованных нейронов. Причем у 26 клеток частота фоновой активности уменьшалась более чем в 2 раза. Стимуляция ЦСВ вызывала уменьшение частоты и продолжительности разрядов, вызванных ноцицептивным раздражением кожи, у 47 из 58 исследованных нейронов (рис. 8). Угнетение спонтанной и вызванной активности нейронов спинного мозга также было обнаружено и при стимуляции гипоталамуса, преимущественно его паравент-



ствовал проявлению антиноцицептивных влияний стимуляции ЦСВ, что сопровождалось угнетением ответной реакции у 70% нейронов на ноцицептивное воздействие, а у 30% нейронов — снижением фоновой активности. Характерно, что ни в одном случае стимуляция антиноцицептивных зон мозга на фоне морфина не вызывала повышения частоты ответной реакции нейронов на болевое раздражение кожи и не изменяла ответов на тактильное воздействие, наносимое в области рецептивного поля.

Морфин в дозе 2—3 мг/кг и фентанил в дозе 20—40 мкг/кг сходным образом усиливали угнетение ответных реакций нейронов на болевое воздействие в условиях стимуляции гипоталамуса. Раздражение антиноцицептивных точек на фоне анальгетиков сопровождалось более резким подавлением активности нейронов на болевое сдавление кожи. Незначительное увеличение частоты раздражения после введения веществ, обнаруживаемое при болевом воздействии в этих условиях, соответствовало исходной реакции нейронов на тактильное раздражение кожи, наносимое вне гипоталамической стимуляции.

На основании представленных собственных и литературных данных можно считать, что нейрофизиологический механизм реализации антиноцицептивного эффекта заключается в угнетении ответов релейных сегментарных нейронов на повреждающее раздражение кожного рецептивного поля. Общим и существенным свойством анальгетиков, обнаруженным в наших опытах, является усиление нисходящих влияний с антиноцицептивных структур различных уровней на нейроны заднего рога, что приводит к значительному уменьшению восходящего ноцицептивного потока, и он становится недостаточным для формирования болевого ощущения и возникновения комплекса ответных реакций, сопровождающих это ощущение в обычных условиях.

Таким образом, представленный фактический материал дает основание считать, что существующее представление об антиноцицептивном эффекте как явлении, регулирующем исключительно болевую чувствительность, не в полной мере отражает биологическую значимость этого феномена. Установленная нами последовательность его психофизиологических проявлений, ее однотипность на различных моделях стрессорных реакций в сочетании с выявленными нейрофизиологическими механизмами, позволяют предполагать, что антиноцицептивный эффект является одним из биологических способов саморегуляции и самозащиты организма от чрезвычайных стрессогенных воздействий. В условиях эмоционального стресса болевого генеза эта защита, по-видимому, обеспечивается своеобразным двуединым механизмом реализации антиноцицептивного эффекта, который заключается не только в угнетении перцептивного компонента, но и нарушении эмоционально-поведенческого обеспечения стрессорной реакции. В связи с этим, постулируемые нами способы стресс-протективного действия анальгетиков и транквилизаторов



при эмоциональном стрессе болевого генеза в конечном счете сводятся к модуляции отдельных составляющих двуединого механизма реализации антиноцицептивного эффекта. Эта модуляция может быть связана с потенцированием активности эндогенных морфиноподобных субстанций, высвобождающихся при запуске антиноцицептивных зон (Belluzzi с соавт., 1976) и (или) с изменением процессов нейрохимической медиации, опосредующих проявления антиноцицептивного эффекта.

### НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ РОЛИ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ ПРИ СТРЕССЕ

Б. В. АНДРЕЕВ, Ю. Н. ВАСИЛЬЕВ, В. П. КОСИНСКИЙ, И. В. МАРУСОВ

В настоящее время имеется убедительный фактический материал, свидетельствующий об участии серотонин- и холинергических процессов в реакции организма на стресс-воздействие (Brogem с соавт., 1974; Е. В. Науменко, Н. К. Попова, 1975). Однако, функциональное значение их активации изучено недостаточно. Ряд экспериментальных наблюдений позволяет предположить антистрессорную роль серотонинергических нейромедиаторных систем (Vermes, Telegdy, 1972; Kovács с соавт., 1976). В то же время в работах Okada с соавт. (1972), Fuller с соавт. (1976) получены противоположные данные, в частности, в отношении роли серотонина для регуляции активности гипоталамико-надпочечниковой системы. Повышение активности холинергических механизмов при стрессе некоторые авторы рассматривают как патогенетический фактор, способствующий срыву в системе регуляции поведенческой деятельности и соматического статуса (Н. Г. Газа, 1972; П. П. Денисенко, 1963). Тем не менее, клинические наблюдения (Janowsky с соавт., 1974) и экспериментальные данные (В. Г. Старцев, 1976) позволяют высказать предположение о возможной антистрессорной роли холинергических процессов.

Показано, что в реактивности организма на стресс-воздействие принципиально важное значение имеет функциональная активность базальных оценочных систем мозга: систем позитивного и негативного подкрепления (Bovard, 1962; Ю. А. Макаренко, 1973). В этой связи допускается, что одним из возможных механизмов реализации антистрессорного эффекта фармакологических соединений может быть направленное изменение функциональной активности систем «награды» и «наказания» (Patkina, Larin, 1976). С другой стороны, облегчение или торможение механизмов положительного и отрицательного подкрепления во многом определяется эмоциональной реактивностью индивидуума (А. В. Вальдман с соавт., 1978).



С этих позиций одним из возможных путей для изучения роли нейро-медиаторных систем при стрессе и механизмов антистрессорного эффекта может быть комплексный анализ, учитывающий не только вовлечение данных нейрохимических механизмов в стресс-реакцию, но и их роль в опосредовании реактивности, в реализации влияний систем положительного и отрицательного подкрепления.

### Активность серотонин- и холинергических процессов и реактивность животных к стрессовому воздействию

Vermes с соавт. (1974) показали, что разрушение ядер шва среднего мозга приводит к падению уровня серотонина и сопровождается усилением стрессовой реакции в ответ на электроболевое раздражение. Однако, изученные этими авторами нейромедиаторные и гормональные корреляты стресс-реакции не сопоставлялись с изменением поведенческого и соматического статуса животных, что затрудняет окончательную смысловую интерпретацию функциональной значимости серотонинергической медиации при стрессе. В исследовании В. И. Петухова (1975) применение ингибитора холинэстеразы прозерина значительно ухудшало переносимость экстремальных воздействий. Вместе с тем, в спектре фармакологической активности прозерина периферический компонент значительно преобладает над его центральным действием (С. В. Аничков, 1974). Это, в свою очередь, затрудняет интерпретацию этих данных в плане значения центральных холинергических систем для реактивности организма к стрессовым воздействиям.

В наших экспериментах мы изучали влияние некоторых фармакологических препаратов, направленно изменяющих активность серотонин- и холинергических процессов, на переносимость животными острого эмоционального стресса. Стрессовая ситуация создавалась комплексом воздействий, состоявшем из периодов периферической электроболевой стимуляции и иммобилизации длительностью, соответственно, 60 и 300 мин. Эффект стрессового воздействия оценивался по показателям соматического (выживание, вес) и поведенческого (зоосоциальное взаимодействие) статуса. Стрессу подвергались только доминирующие в каждой конкретной паре животные. За индекс зоосоциального преобладания принимались такие паттерны группового поведения крыс как агрессивный и неагрессивный груминг (Spigel, McDonald, 1974). Все животные разделялись на 6 экспериментальных групп по 6—8 пар в каждой. Первая группа служила контролем и не подвергалась стрессу. Вторая группа помещалась в стресс-ситуацию на фоне растворителя (стерильная вода для инъекций). Третья группа подвергалась стрессированию через 24 ч после введения антисеротонинергического препарата п-хлорамфетамина (ПХА). Четвертая группа служила контро-



лем для предыдущей, т. е. крысам вводили ПХА, но в стрессовую ситуацию они не помещались. Пятая группа подвергалась стрессу на фоне ингибитора холинэстеразы физостигмина (двукратное введение дозы 0,5 мг/кг с интервалом 180 мин). Шестая группа подвергалась аналогичному воздействию, но инъекции физостигмина предшествовало введение периферического М-холинолитика метилатропина.

Выживание животных. Как видно из табл. 1, влияние ПХА не отличалось от эффекта растворителя, так как и в той и в другой группе погибло по одному животному. Введение физостигмина сопровождалось стопроцентной гибелью животных, однако, предварительная инъекция метилатропина полностью предотвращала гибель крыс в стрессовой ситуации.

Таблица 1

Влияние исследованных препаратов на выживание животных в стресс-ситуации

Препарат	Доза в мг/кг	Количество животных в опыте	Число погибших животных в %
Растворитель	—	8	12,5
ПХА	5	8	12,5
Физостигмин	0,5	8	100,0
Метилатропин + Физостигмин	1+0,5	6	0,0

Падение веса. Через 90 мин после стрессового воздействия достоверное падение веса наблюдалось в группах, подвергавшихся стрессированию на фоне растворителя ( $-5,8\%$ ,  $P < 0,01$ ) и ПХА ( $-8,0\%$ ,  $P < 0,01$ ). Однако, по динамике восстановления данного показателя в этих двух группах наблюдались существенные различия. Если в первом случае (на фоне растворителя) вес восстанавливался уже через 2 суток, то у животных, подвергавшихся стрессу на фоне ПХА, вес приближался к исходному только через 7—10 дней. Введение комбинации метилатропин + физостигмин оказывало отчетливый протективный эффект, поскольку крысы практически не теряли в весе ( $P > 0,05$ ).

Зоосоциальное преобладание. Через 90 мин после стресса достоверное снижение поведенческих проявлений зоосоциального преобладания отмечалось в группах, стрессированных на фоне растворителя и ПХА (рис. 9). Среднее время груминга у животных, которым вводился метилатропин в комбинации с физостигмином, заметно не отличалось от контрольной группы. Через 24 ч зоосоциальное преобладание приближалось к исход-



ному уровню в первых двух группах. Однако, крысы, подвергавшиеся воздействию стресса на фоне растворителя, демонстрировали паттерны доминирования значительно реже, чем животные, стрессированные в условиях активации холинергических процессов ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, активация холинергических процессов в наших опытах приводила к снижению резистентности животных к стресс-воздействию, что совпадает с данными В. И. Петухова (1975). Однако, предварительная блокада периферических М-холинореактивных структур практически инверсирует эффект физостигмина. При этом наблюдается отчетливый стресс-протективный эффект как по показателям соматического статуса (выживание, вес), так и по показателям зоосоциальной активности. По данным Sanders-Buch с соавт. (1975), Davis, Scheard (1976) однократное введение ПХА в дозе 5 мг/кг приводит через 24 ч к падению уровня серотонина на 42—48%. Тем не менее, мы не наблюдали заметного усиления отрицательных проявлений стресс-воздействия после ПХА, за исключением замедления восстановления веса.

#### Серотонин- и холинергические нейромедиаторные процессы и активность систем подкрепления

Анализ литературных данных о влиянии серотонинергических веществ на системы положительного и отрицательного подкрепления позволяет выделить две точки зрения, базирующиеся на конкретном экспериментальном материале. Первая группа факторов позволяет постулировать ингибирующую роль серотонина для активности системы «награды» (Poshel, Ninteman, 1974; Hervé с соавт., 1976) и активирующую для функции системы «наказания» (Graeff, Schoenfeld, 1970; Stein, Wise, 1974). Данные других исследователей дают основание для прямо противоположной точки зрения (Stark с соавт., 1974; Patkina, Lapin, 1976). Имеются также разногласия и о значении холинергиче-

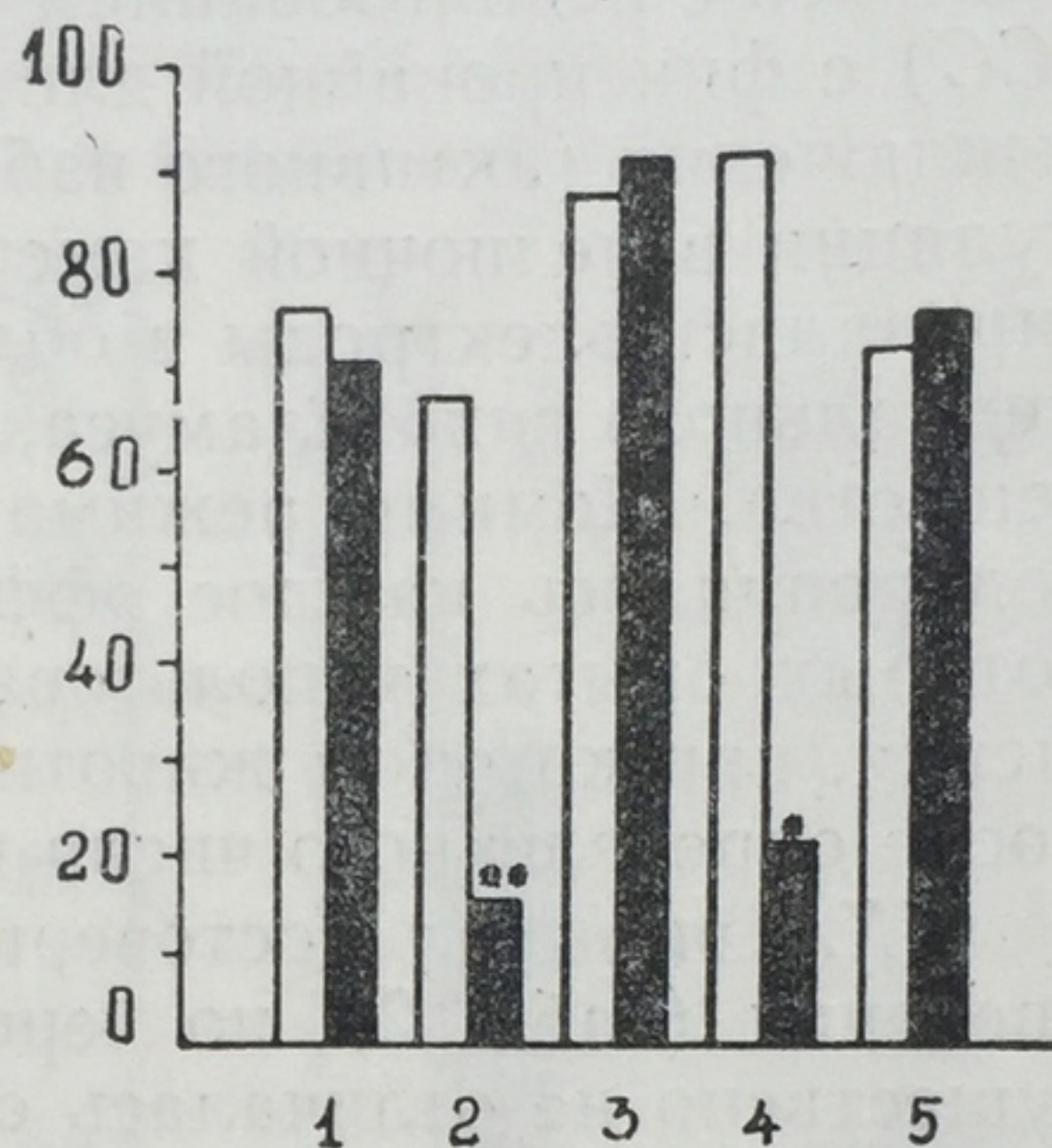


Рис. 9. Влияние исследованных препаратов на сдвиги в зоосоциальном преобладании, развивающиеся в результате стресс-воздействия.

По оси ординат — среднее время груминга в с за 10 мин тестирования. Белые столбики — время груминга до стрессового воздействия, черные столбики — через 90 мин после стрессового воздействия в следующих экспериментальных группах: 1 — контроль, 2 — стрессированию предшествовало введение растворителя (стерильная вода для инъекций), 3 — животным вводился ПХА (5 мг/кг), но они не помещались в стресс-ситуацию, 4 — стрессирование на фоне ПХА, 5 — стрессирование на фоне комбинации метилатропина с физостигмином. \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$  (критерий X Ван-дер-Ваардена).



ских процессов в модуляции активности позитивно- и негативно-подкрепляющих механизмов (Pradhan, Dutta, 1971; Margules, Stein, 1969; Miczek, 1973; В. А. Крауз, И. А. Лапина, 1972).

В наших экспериментах изучение влияния серотонин- и холинэргических веществ на системы «награды» и «наказания» проводилось с использованием методики pedalной самостимуляции (СС) с фиксированной длительностью пачки стимулов и метода выключения (активного избегания) центральной аверсивной стимуляции в челночной камере. Предварительно крысам имплантировались электроды в область задних отделов латерального и медиального гипоталамуса, а также в зону центрального серого вещества. Помимо режима постоянного подкрепления, когда подкреплялось каждое эффективное нажатие на педаль, в некоторых опытах использовался режим фиксированного соотношения, при котором животное получало пачку импульсов только после определенного числа нажатий.

ПХА вызывал достоверную активацию СС через 4 ч после введения (табл. 2), но через 24 ч частота нажатий на педаль существенно не отличалась от исходного уровня. В условиях выключения центральной аверсивной стимуляции (через 4 ч после введения) эффект ПХА был разнонаправленным (табл. 2). В 4 случаях латенция выключения достоверно уменьшалась, а в 6 опытах — увеличивалась. Через сутки после введения влияние препарата становилось недостоверным.

Таблица 2

Влияние ПХА и скополамина на реакцию самостимуляции и латенцию выключения центрального аверсивного раздражения

Препарат	Доза в мг/кг	Количество опытов	Изменение СС в % от контрольного уровня ( $M \pm m$ )	Количество опытов	Изменение латенции избегания в % от контрольного уровня ( $M \pm m$ )
ПХА	5	8	$+53,8 \pm 18,5^*$	4	$-37,5 \pm 3,9^{**}$
				6	$+48,2 \pm 14,4^{**}$
Скополамин	0,5	10	$+40,5 \pm 16,0^*$	7	$-42,5 \pm 10,0^{**}$
				10	$+17,2 \pm 4,0^{**}$

Примечание: эффект ПХА представлен через 4 ч после введения; \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$  (критерий  $t$  Стьюдента).

Для более полного суждения о значении серотонинэргических процессов для активности систем «награды» и «наказания» мы исследовали также препараты, стимулирующие серотонинореактивные образования, в частности, селективные ингибиторы нейронального захвата серотонина флюоксетин (Wong с соавт., 1974; Fuller с соавт., 1974) и циталопрам (Nyttel, 1977). Флюок-



сетин не оказывал достоверного депримирующего влияния на СС в условиях режима постоянного подкрепления, тогда как эффект циталопрама был статистически достоверным (рис. 10). При использовании более чувствительной методики с периодическим подкреплением после каждого шестого нажатия на педаль (режим фиксированного соотношения) наблюдалось более выраженное угнетение СС (рис. 10). Частота нажатий на педаль при введении флюоксетина снижалась в среднем на 40%, а при введении циталопрама — на 72,4%. В ситуации выключения негативно-подкрепляющей стимуляции флюоксетин отчетливо увеличивал латенцию активного избегания в среднем на 23% ( $P < 0,05$ ).

Физиостигмин вызывал резкое угнетение СС (табл. 3). На фоне метилатропина, самостоятельно не влияющего на частоту нажатий на педаль, депримирующий эффект физиостигмина уменьшался, однако угнетение СС оставалось статистически достоверным. Тем не менее, имелось достоверное различие между угнетающим влиянием физиостигмина и его комбинаций с метилатропином ( $P < 0,001$ ). Латенция избегания негативно-подкрепляющей стимуляции мозга отчетливо возрастала на фоне действия физиостигмина (табл. 3). Этот эффект уменьшался предварительным введением метилатропина, самостоятельно не изменявшего времени активного избегания, но в данном случае различия между группами (физиостигмин и метилатропин + физиостигмин) не было статистически достоверным. Введение центрального М-холинолитика скополамина напротив, отчетливо активировало СС (табл. 2). В ситуации активного избегания влияние скополамина было неоднородным. У одних животных латенция выключения достоверно уменьшалась, а у других — увеличивалась (табл. 2).

Результаты наших экспериментов с использованием ингибиторов нейронального захвата серотонина, избирательно активирующих постсинаптические серотонинореактивные образования, а также опыты с антисеротонинергическим препаратом ПХА свидетельствуют о депримирующей роли серотонинергической медиации для функции системы «награды», по крайней мере,

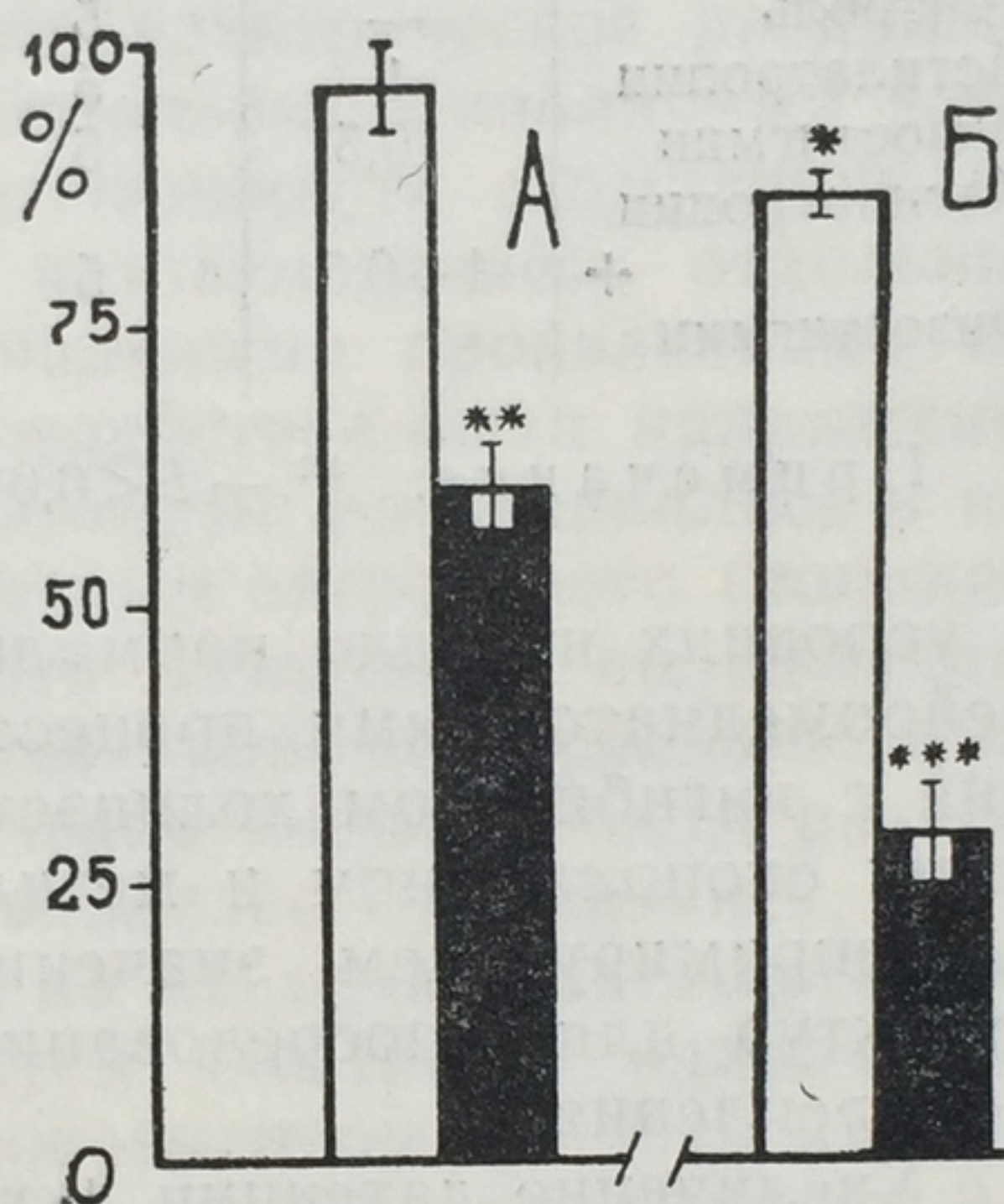


Рис. 10. Влияние флюоксетина и циталопрама на реакцию самостимуляции в различных режимах подкрепления.

По оси ординат — частота нажатий на педаль в % от контрольного уровня. Исходная СС (до введения растворителя или препарата) принята за 100%. Белые столбики — эффект препаратов в режиме постоянного подкрепления, черные столбики — в режиме фиксированного соотношения. А — флюоксетин (10 мг/кг), Б — циталопрам (10 мг/кг). \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$ , \*\*\* —  $P < 0,001$  (критерий  $t$  Стьюдента).



Таблица 3

Влияние метилатропина, физостигмина и их комбинаций на реакцию самостимуляции и выключение центрального аверсивного раздражения

Препарат	Доза в мг/кг	Количество опытов	Частота нажатий на педаль за 5 мин ( $M \pm m$ )	Количество опытов	Латенция избегания аверсивной стимуляции (с) ( $M \pm m$ )
Контроль	—	5	$476,2 \pm 12,4$	5	$2,20 \pm 0,12$
Метилатропин	1	5	$497,4 \pm 12,5$	3	$1,90 \pm 0,09$
Физостигмин	0,5	6	$10,3 \pm 2,3^{***}$	5	$12,42 \pm 2,16^{**}$
Метилатропин + Физостигмин	1 + 0,5	5	$100,6 \pm 2,7^{***}$	5	$8,42 \pm 0,94^{***}$

Примечание: \*\* —  $P < 0,01$ ; \*\*\* —  $P < 0,001$  (критерий  $t$  Стьюдента).

в условиях исходно нормального баланса между различными нейромедиаторными процессами. Результаты наших исследований с ингибитором холинэстеразы физостигмином, холинолитиками скополамином и метилатропином подтверждают гипотезу о депримирующем значении центральных холинореактивных структур для опосредования эффектов системы позитивного подкрепления.

Увеличение латенции активного избегания на фоне усиления серотонин- и холинергических процессов может свидетельствовать о торможении перцепции центральной аверсивности, что может расцениваться как уменьшение активности системы негативного подкрепления. Падение уровня серотонина или блок холинореактивных систем, однако, сопровождается не только уменьшением, но и увеличением латенции активного избегания. Возможно, это связано с активацией скрытых позитивных механизмов, что сопровождается трансформацией негативной точки в амбивалентную. Принципиальная возможность подобной фармакологической трансформации показана Н. А. Паткиной (1974).

#### Значение серотонин- и холинергических процессов для эмоциональной реактивности и перцепции периферической аверсивной стимуляции

Снижение активности центральных серотонин- и холинергических систем сопровождается повышением эмоциональной реактивности на ноцицептивную стимуляцию (Л. Х. Аликметс, А. М. Жарковский, 1975; Felgley с соавт., 1976). Однако, ряд авторов трактует эти сдвиги как снижение болевого порога (Messing, Lytle, 1977). Эти разногласия на наш взгляд могут быть обусловлены особенностями использованных методических приемов и подходов к оценке полученных данных. В наших исследованиях применялось градуально возрастающее по интен-



сивности ноцицептивное воздействие. Этот метод позволил анализировать отдельные компоненты ответной реакции, характеризующие восприятие животными аверсивного стимула и эмоционально-поведенческие проявления реагирования на чрезмерное ноцицептивное воздействие. В результате появилась возможность отдифференцировать влияние серотонин- и холинергических веществ на проявления эмоциональной реактивности от эффекта на перцепцию ноцицептивной стимуляции. В качестве болевого воздействия использовалось электрическое раздражение корня хвоста у крыс через специальные биполярные электроды. Постепенное нарастание интенсивности стимуляции сопровождалось последовательным возникновением отдельных компонентов болевой реакции. Начальными проявлениями ответной реакции на ноцицептивное воздействие были: напряжение хвоста, вздрагивание и замирание, которые расценивались в качестве показателей восприятия животным аверсивного (ноцицептивного) воздействия. Интенсивность стимулов, вызывающая появление напряжения хвоста и ориентировочную реакцию, принималась за пороговую. При увеличении интенсивности раздражения до 2 порогов у животных появлялся слабый писк, который сопровождается переступанием на месте, поворотами головы и всего тела в сторону хвоста, укусы электрода, одиночными вращениями вокруг оси. При кратковременном (3—5 с) раздражении корня хвоста стимулами, превышающими порог в 3—4 раза, у животных развивалась выраженная эмоционально-поведенческая (генерализованная) реакция — появлялись пронзительный крик и побег, который в отдельных случаях протекал в виде непрерывных быстрых вращений вокруг оси.

Суммарные данные о влиянии серотонин- и холинергических веществ на структуру болевой реакции представлены в табл. 4. ПХА вызывал усиление выраженности внешних проявлений болевой реакции при одновременном снижении интенсивности раздражения, необходимой для их возникновения по сравнению с контролем. Наиболее значимые и статистически достоверные сдвиги порогов возникновения целого ряда признаков (писк, крик, побег) отмечалось через 4 и 24 ч после введения препарата (табл. 4), тогда как через 48—72 ч прослеживалась тенденция к восстановлению исходных пороговых значений интенсивности стимуляции для основных компонентов болевой реакции. Флюоксетин в дозе 10 мг/кг не вызывал существенных изменений в структуре ответного реагирования. Увеличение дозы препарата до 20 мг/кг приводило к отчетливому повышению порогов возникновения компонентов генерализованной реакции на периферическую ноцицептивную стимуляцию.

Физостигмин вызывал облегчение ответного реагирования на стимуляцию корня хвоста у крыс, что проявлялось в снижении интенсивности раздражения, необходимой для возникновения основных компонентов ответной реакции (табл. 4). Однако, ста-



Таблица 4

Влияние серотинергических и холинергических веществ на структуру ответной реакции при периферической аверсивной стимуляции

Препарат	Доза мг/кг	Количество опы- тов	Интенсивность раздражения корня хвоста, необходимая для возникновения признаков в % от контроля				
			Напряже- ние хвоста, вздрагива- ние	Пересту- пание лап, повороты головы	Писк	Крик	Побег
ПХА (через 4 ч)	5	10	-16,0	-28,0	-58,0*	-66,0*	-16,0*
ПХА (через 24 ч)	5	10	-26,0	-28,0	-47,0*	-33,0*	-28,0*
Флюоксетин	10	11	+2,3	+1,6	-2,2	+3,2	+3,8
Флюоксетин	20	8	+8,1	+5,6	+7,8	+22,0*	+20,7*
Физостигмин	0,5	13	-7,4	-18,4	-11,5	-31,5**	-33,8**
Метилатропин	1	10	0,0	-2,4	0,0	-2,7	-2,6
Метилатропин +	1+0,5	10	+14,0	+16,0	+28,0	+22,6*	+31,7
Физостигмин	0,5	8	-5,0	-18,8	-51,0*	-12,5	-7,1
Скополамин	1	11	-9,2	-43,8*	-57,6**	-34,8*	-31,7*
Скополамин	2	9	-3,0	-25,3	-50,4*	-27,3*	-19,0*

Примечание: \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$  (критерий  $z$  знаков Вандар-Ваардена).

статистически значимый сдвиг отмечался только для проявлений эмоционально-поведенческого реагирования животных на интенсивное ноцицептивное воздействие (голосовая реакция и побег). Метилатропин, самостоятельно не вызывавший каких-либо изменений в динамике развития ответной реакции, приводил к инверсии эффекта физостигмина. На фоне метилатропина физостигмин вызывал повышение порогов основных проявлений болевой реакции, при этом наиболее выраженные изменения отмечались для компонентов генерализованной реакции. Различия между эффектом физостигмина и его влияния на фоне метилатропина были статистически значимыми ( $P < 0,05$ ) для таких проявлений болевой реакции как писк, крик и побег, в то время как для остальных компонентов ответной реакции различия были статистически недостоверными.

Скополамин в диапазоне доз 0,5—2 мг/кг вызывал усиление ответного реагирования на ноцицептивное раздражение. При действии препарата в дозе 0,5 мг/кг существенных сдвигов в структуре болевой реакции не наблюдалось, отмечалось только более раннее появление писка в динамике развития ответной реакции. Увеличение дозы препарата сопровождалось прогрессирующим снижением интенсивности раздражения, необходимой для возникновения соответствующих компонентов болевой реак-



ции. Следует отметить, что скополамин, так же как и ПХА, вызывал повышение общей реактивности, в частности, голосовая реакция появлялась при заведомо неболевом воздействии (прикосновение, взятие на руки, надевание электродов). Характерно, что ответные реакции животных на тактильное (прикосновение) и ноцицептивное (укол, сдавление кожи) воздействия имели сходное внешнее выражение.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что активация серотонин- и холинергических систем сопровождается уменьшением эмоциональной реактивности и снижением перцепции ноцицептивного воздействия, в то время как холино- и серотонинонегативные вещества вызывают повышение общей реактивности и приводят к усилению перцепции периферической аверсивной стимуляции. Полученные данные согласуются с результатами исследований ряда авторов (см. обзор Messing, Ytyle, 1977), отмечавших антиноцицептивное действие серотонинопозитивных веществ в условиях периферической ноцицептивной стимуляции и повышение болевой чувствительности при блоке серотонинергических систем. Результаты исследований эффекта холинергических средств соответствуют данным Houser (1976) и позволяют предположить, что центральный холиномиметический эффект заключается в снижении перцепции аверсивного воздействия, однако это действие маскируется более резко выраженным периферическим эффектом.

Представленный в настоящем исследовании экспериментальный материал позволяет нам высказать предположение о возможной антистрессорной роли центральных холинергических процессов. Стимуляция центральных холинореактивных образований сопровождается снижением эмоциональной реактивности, уменьшением перцепции позитивно- и негативно-подкрепляющих стимулов, что отражает снижение активности систем «награды» и «наказания». Это приводит к повышению резистентности организма к стресс-воздействию по показателям соматического статуса и зоосоциальной активности. Стрессовое воздействие в этих условиях не приводит к гибели животных и статистически значимой потере веса, не возникает отчетливых сдвигов и в структуре зоосоциального поведения (уровень зоосоциального преобладания). Повышение эмоциональной реактивности в ответ на ноцицептивную стимуляцию, более выраженное депримирующее действие физостигмина на СС, а также гибель животных на фоне физостигмина, может свидетельствовать о качественно отличном эмоциональном и соматическом статусе, развивающемся в условиях сочетанного возбуждения центральных и периферических холинореактивных образований по сравнению с более избирательным центральным эффектом. По данным А. М. Жарковского с соавт. (1976) физостигмин (0,5 мг/кг) заметно повышает эмоциональную реактивность на электроболевою стимуляцию, однако, на фоне предварительного введения йод-метилата



атропина ингибитор холинэстеразы оказывает транквилизующее действие.

Дисфункция центральных серотонинергических процессов, вызываемая ПХА (Sanders-Buch с соавт., 1975; Davis, Scheard, 1976), сопровождалась активацией СС, уменьшением или увеличением латенции центральной негативной стимуляции через 4 ч после введения. Однако, в этот период у животных резко нарушалась структура зоосоциального поведения. В частности, полностью исчезали поведенческие проявления доминирования. Через сутки после введения ПХА зоосоциальное взаимодействие, частота нажатий на педаль и латенция избегания восстанавливались до исходного уровня, но в этот период сохранялась повышенная эмоциональная реактивность на периферическую аверсивную стимуляцию. Стресс-воздействие в этих условиях могло сопровождаться гибелью животных, нарушением зоосоциального поведения, но ни по продолжительности, ни по интенсивности отмеченные сдвиги заметно не отличались от нарушений в группе крыс, стрессированных после введения растворителя. В то же время по динамике восстановления веса, животные с дисфункцией центральных серотонинергических процессов продемонстрировали отчетливое различие по сравнению с контролем.

Таким образом, нарушение до определенных пределов функции серотонинергических механизмов сопровождается быстрой компенсацией активности систем негативного и позитивного подкрепления и не приводит к усилению патологических сдвигов по показателям зоосоциального поведения в результате стрессового воздействия. Тот факт, что на фоне ПХА стрессирование животных приводит к задержке восстановления веса, может свидетельствовать о некотором снижении резистентности к стресс-воздействию, в основе которого может лежать усиление эмоциональной реактивности к внешним аверсивным стимулам.

#### НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ЭФФЕКТА, ВОЗНИКАЮЩЕГО ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ГЛУБОКИХ СТРУКТУР МОЗГА

А. С. МОРОЗОВА

Как было показано в исследованиях нашей лаборатории (см. статьи Ю. Н. Васильева с соавт. и А. В. Дмитриева с соавт. в настоящем сборнике), одним из способов стресс-протективного действия фармакологических веществ может являться модуляция антиноцицептивных влияний, возникающих при раздражении определенных зон мозга. В плане дальнейшей разработки проблемы фармакологической регуляции эмоционального стресса необходимо изучение не только нейро- и психофизиоло-



гических механизмов антиноцицептивного эффекта, но и более углубленное исследование нейрохимических процессов, лежащих в основе этого явления. Однако, антиноцицептивный эффект в таком аспекте лишь только начинает анализироваться и существующие немногочисленные данные о роли серотонин-, дофамин- и холинергической медиации в осуществлении антиноцицептивного эффекта весьма противоречивы (Akil с соавт., 1972; Metys с соавт., 1969; Samanin с соавт., 1973). Кроме того, вопрос о нейрохимических основах реализации антиноцицептивного эффекта не может быть решен с использованием моделей большинства ранее выполненных исследований, в которых сами антиноцицептивные влияния идентифицировались по тестам, свидетельствующим о перцепции аверсивного воздействия, а вещества нейромедиаторного типа вводились парэнтерально и детально не исследовалось их влияние на эмоционально-поведенческое реагирование животных, измененное стресс-воздействиями.

В связи с этим, целью настоящей работы явилось изучение антиноцицептивных влияний центрального серого вещества на разработанной нами модели, позволяющей оценить изменение отдельных компонентов реакции от порога восприятия аверсивного воздействия до генерализованного реагирования, и сопоставление динамики и выраженности антиноцицептивного эффекта при микроинъекциях серотонина, дофамина и прозерина в структуры, раздражение которых вызывает обезболивание.

#### **Изменение эмоционально-стрессовой реакции болевого генеза при стимуляции антиноцицептивных зон мозга**

Стимуляция центрального серого вещества среднего мозга крысы осуществлялась через монополярные электроды, имплантированные в мозг в соответствии с атласом мозга крысы (Konig, Klippel, 1963). Параметры раздражения варьировали в следующих диапазонах: частота — 100 имп/с, длительность — 0,1 мс, амплитуда 1—10 В. Время раздражения мозга 30-40 с. Антиноцицептивный эффект определялся по изменениям комплексной ответной реакции, вызванной возрастающим электрическим раздражением корня хвоста. Градуально увеличивающееся раздражение корня хвоста крысы сопровождалось определенной последовательностью возникновения ответных реакций, свидетельствующих об усилении аверсивности воздействия и интегрируемых на различных уровнях ЦНС (В. П. Пошивалов, 1973; Charpentier, 1967; Carroll, Lim, 1960). При интенсивности стимулов  $100 \pm 12$  мкА, которая в дальнейшем была принята за пороговую, наблюдались такие признаки неспецифического реагирования, как вздрагивание, подъем хвоста, переступание лапами, формирование которых может происходить на спинальном уровне. При увеличении интенсивности



раздражения до 3—4 порогов, наряду с появлением новых неспецифических признаков (поворот головы, прикосновение к электроду), появлялись и нарастали проявления специфического реагирования на боль — однократные укусы электрода и единичные попискивания, интегрируемые на мезенцефальном и диенцефальном уровнях. Раздражение стимулами, превышающими порог в 4—6 раз, вызывало многокомпонентную аффективную реакцию, переходящую в генерализованную с выраженной агрессивностью, двигательной реакцией (вращением), криком, грызением электродов (табл. 1). Формирование этих компонентов эмоционально-поведенческой болевой реакции обусловлено вовлечением структур лимбико-диенцефального уровня (Charpentier, 1967).

Таблица 1

Структура комплексной реакции, возникающей при раздражении  
корня хвоста и ее изменения при центральной стимуляции  
стимулами возрастающей интенсивности

Проявления болевой реакции	Интенсивность раздражения хвоста в порогов	Частота возникновения признаков в % от общего числа опытов				
		Норма	При стимуляции мозга			
			1—2 В	2—3 В	3—4 В	4—6 В
Подъем хвоста, вздрагивание	1	100	100	100	100	70*
Переступание	2	100	100	100	100	20*
Поворот головы к электроду	2	100	100	100	0	0
Прикосновение к электроду	2—3	100	100	100	0	0
Единичные укусы электрода	3	100	100	75	0	0
Единичные попискивания	3—4	100	100	25*	0	0
Вращения	5—6	100	58*	0	0	0
Крик	5—6	100	41*	8*	0	0
Грызение электрода	5—6	100	1*	0	0	0

Примечание: \* — изменения статистически достоверны по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ).

Электрическое раздражение центрального серого вещества стимулами возрастающей интенсивности сопровождалось прогрессирующим по выраженности антиноцицептивным эффектом, который проявлялся последовательным угнетением отдельных компонентов болевой реакции (табл. 1). В первую очередь исчезали или резко уменьшались наиболее высокоинтегрируемые признаки — грызение электрода, крик, двигательная активность. Увеличение раздражения мозга до 4—6 В приводило к практически полному угнетению всех компонентов болевой реакции.



Сильное ноцицептивное раздражение хвоста (5-6 порогов) на фоне этой центральной стимуляции сопровождалось лишь такими неспецифическими проявлениями, как вздрагивание и напряжение хвоста.

### **Влияние веществ нейромедиаторного типа действия на болевую реакцию**

Введение веществ в антиноцицептивные структуры мозга осуществлялось микроинъекционной иглой с диаметром кончика 0,25 мм через хронически имплантированную направляющую канюлю диаметром 0,5 мм. Креатинин-сульфат серотонина вводили в дозах 20, 40, 60 мкг, гидрохлорид дофамина 10, 20, 40 мкг; прозерин 5, 10, 15 мкг в объеме 1-2 мкл. Действие препаратов оценивалось через 1-2, 5, 10, 15, 30, 45-60 мин после микроинъекции.

Серотонин в исследованных дозах вызывал отчетливые изменения моторных компонентов комплексной болевой реакции. Так, в дозе 40 мкг серотонин устранял в генерализованной эмоционально-стрессовой реакции такой признак, как грызение. При увеличении дозы препарата до 60 мкг из комплекса болевой реакции исчезали повороты, прикосновения к электроду и его укусы. Причем, эти признаки не возникали при свехпороговой интенсивности болевого раздражения. Характерно, что серотонин практически не изменял пороги возникновения голосовой реакции на боль.

Дофамин в дозе 40 мкг приводил к полному исчезновению голосовой реакции, в то время как грызение электрода становилось еще более интенсивным.

Прозерин, вводимый на фоне метилатропина, в зависимости от дозы вызывал различные изменения в болевой реакции. В дозе 5 мкг препарат устранял грызение, укусы электрода и не изменял пороги возникновения писка и крика, т. е. его действие было аналогично эффекту серотонина в дозе 20 мкг. Под влиянием прозерина в дозах 10-15 мкг в комплексной болевой реакции исчезали грызение и укусы электродов, в то время, как писк и крик возникали даже при меньшей интенсивности стимуляции хвоста.

Представленные данные показывают, что микроинъекции нейромедиаторных средств в антиноцицептивные зоны не вызывают существенных изменений в комплексной эмоционально-стрессовой болевой реакции.

### **Влияние нейромедиаторных средств на поведение животных, измененное болевым стресс-воздействием**

Анализ поведения животных после болевого стресс-воздействия производился по условной шкале, составленной на основании собственных наблюдений и литературных данных



(табл. 2). Количественная оценка выраженности каждого отдельного признака в баллах осуществлялась через 10-15 мин после внутримозгового введения медиаторных средств в тех же дозах, что и в предыдущей серии опытов. Обработка данных производилась методами непараметрической статистики (И. В. Поляков, 1973). Суммарные данные всех экспериментов представлены в табл. 3.

Таблица 2  
Шкала оценки некоторых видов спонтанного поведения крыс, измененного болевым стресс-воздействием

Эмоционально-поведенческие проявления	Выраженность проявлений	Балл	Автор
Груминг	Да, нет		
Локомоторная активность	Лежит, голова опущена, глаза закрыты	1	Srebro, Lorens, 1975
	Лежит, голова поднята, глаза открыты	2	
	Сидит, голова поднята	3	
	Слабая двигательная активность (за 3 мин пересекает до 5 квадратов)	4	
	За 3 мин пересекает до 10 квадратов	5	
	Бег с кратковременными остановками	6	
	Без остановок	7	
Ориентировочно-исследовательское поведение:			
а) на посторонний предмет	Поворот головы к внесенному извне предмету	1	Yunger, Harvey, 1973
	Принюхивание к предмету	2	
	Подход к предмету и обследование	3	
б) реактивность на хлопок в ладоши	Шевеление усами	1	
	Подергивание ушами	2	
	Подергивание головой	3	
	Вздрагивание всем телом	4	
	Вздрагивание с прыжком	5	
Агрессия на посторонний предмет	Прикосновение с единичными укусами	1	Л. Х. Алликметс, 1972
	Грызение	2	
Реакция на захват рукой (отражает эмоциональное состояние)	Нет реакции	0	
	Вздрагивание	1	
	Вздрагивает и слабо пищит	2	
	Пищит и пытается вырваться	3	
	Пищит и пытается укусить	4	

Серотонин в дозе 20 мкг вызывал заметное угнетение общей двигательной активности и снижал эмоциональную настроенность, что проявлялось уменьшением либо полным устранением реакции на захват рукой (табл. 3). Наряду с этим, препарат



Таблица 3

## Влияние нейромедиаторов на поведение крыс, измененное болью

Признак	К	Прозерин 10 мкг	Направлен- ность сдвигов	К	Дофамин 20 мкг	Направ- ленность сдвигов	К	Серотонин 40 мкг	Направ- ленность сдвигов
Груминг	нет	да		нет	да		нет	нет	
Локомоторная активность	1—4	4—7**	↑	0—4	2—6*	↑	2—7	1—5***	↓
Ориентировочно-исследователь- ское поведение:									
а) на посторонний предмет	3—3	0*	↓	1—3	0—1	↓0	1—3	0—1***	↓
б) реакция на хлопок в ла- доши	1—5	3—3	0	2—5	3—6***	↑	2—5	1—5*	↓
Частота дыхания	36—80	32—124	↑0	80—112	60—100	↓0	32—100	36—92	↓0
Агрессивность	0—1	0—1	0	0—1	1—2	↑0	0—2	0—1	↓0
Реакция на захват рукой	0—2	0—1	0	3—3,5	3—4	↑0	2—4	0—2**	↓

Примечание: ↓↑ — соответственно увеличение или уменьшение выраженности реакции; ↓0 и ↑0 непостоянные изменения; 0 — отсутствие изменений в поведении; К — контроль; \* — изменения достоверны по сравнению с контролем по критерию знаков Ван-дер-Ваардена ( $P < 0,05$ ); \*\* —  $P < 0,01$ ; \*\*\* —  $P < 0,001$ .



вызывал торможение ориентировочно-исследовательского поведения и частоты дыхания. У многих животных на фоне микроинъекции серотонина появлялось апноэ. При повышении дозы препарата до 40 мкг параллельно с углублением угнетения отмеченных признаков развивалась сонливость и возникало повышение тонуса мускулатуры. Под влиянием серотонина в дозе 60 мкг наблюдалось прогрессирующее увеличение мышечного тонуса, приводившее к потере позы животным.

Дофамин в дозе 10 мкг изменял лишь реакцию на хлопок в ладоши. После инъекции дофамина в дозе 20 мкг, помимо дальнейшего усиления реактивности на шумовые эффекты, появилась гиперактивность. В большинстве опытов локомоторная активность оценивалась на 2—3 балла выше, чем в контроле. В этой же дозе препарат несколько усиливал агрессивность на посторонний предмет и в 70% опытов появлялся груминг. Увеличение дозы дофамина до 40 мкг приводило к выраженной стереотипии в поведении. Животные непрерывно двигались, вставали на задние лапы, прижимались, не реагировали на игрушки. У большинства животных груминг был очень интенсивным и практически непрерывным.

Прозерин в дозах 5-15 мкг, как и дофамин, значительно увеличивал локомоцию у крыс (почти в 2 раза по сравнению с контролем) и способствовал появлению груминга. Кроме того, у животных возрастала частота дыхания, но это увеличение было недостоверным.

Поведенческий анализ фармакологическими средствами показал, что исследованные препараты оказывают своеобразное действие на отдельные компоненты поведения животных. У серотонина преобладали тормозные эффекты, дофамина — возбуждающие. Прозерин действовал подобно дофамину, хотя в болевой реакции превалировали изменения, аналогичные серотониновым.

#### Изменение болевой стресс-реакции при введении серотонина, дофамина и прозерина на фоне антиноцицептивной подпороговой стимуляции мозга

В этой серии экспериментов серотонин (20 мкг), дофамин (10 мкг), прозерин (5 мкг) вводили через электрод-канюлю в зоны, раздражение которых сопровождалось предварительно идентифицированным анальгетическим эффектом. Действие препаратов оценивали через 2—5, 10, 20, 40, 60 мин после микроинъекции. Интервал между введением каждого из препаратов составлял 2—3 дня.

Серотонин в дозе, не вызывавшей изменений в болевой реакции, у 46 из 8 исследованных животных отчетливо выявлял обезболивающий эффект подпороговой центральной стимуляции. Так, при раздражении мозга на фоне серотонина уменьшались

или по  
тивной  
Обезбо  
возника  
после  
женност  
и к 60  
в полно

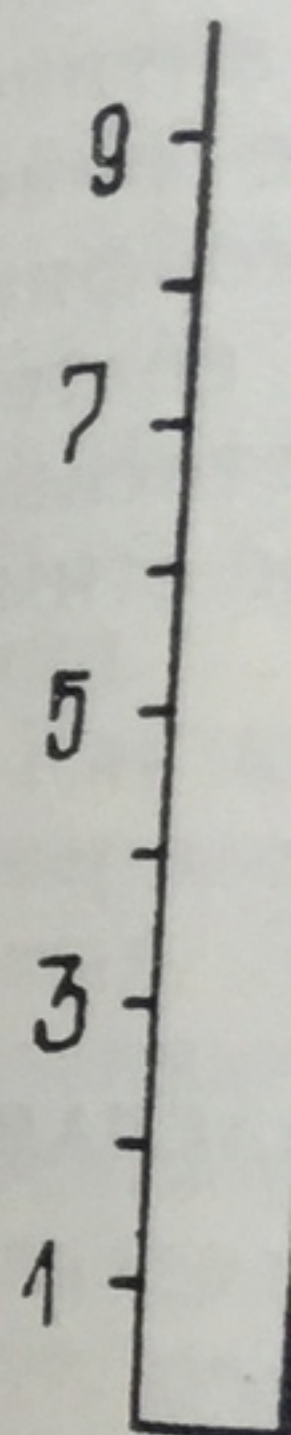


Рис. 11  
тивной  
По оси  
тики — э  
циональн  
абсцисс:  
ции мозг  
через 5,  
фоне под

Дофами  
являл анти  
реакция со  
который от  
Прозери  
вающего эф  
20 мин посл  
грызения эл  
в дозах 10-  
чувствитель  
снижением  
компонентов  
Таким обр  
тельствуют  
раздражени



или полностью исчезали такие признаки эмоционально-аффективной реакции на боль как грызение, крик, вращение (рис. 11). Обезболивающий эффект стимуляции мозга на фоне серотонина возникал через 3—5 мин и максимально проявлялся через 10 мин после введения препарата. В последующие 20—30 мин выраженность антиноцицептивного эффекта отчетливо уменьшалась, и к 60 мин болевая реакция воспроизводилась практически в полном объеме (рис. 11).

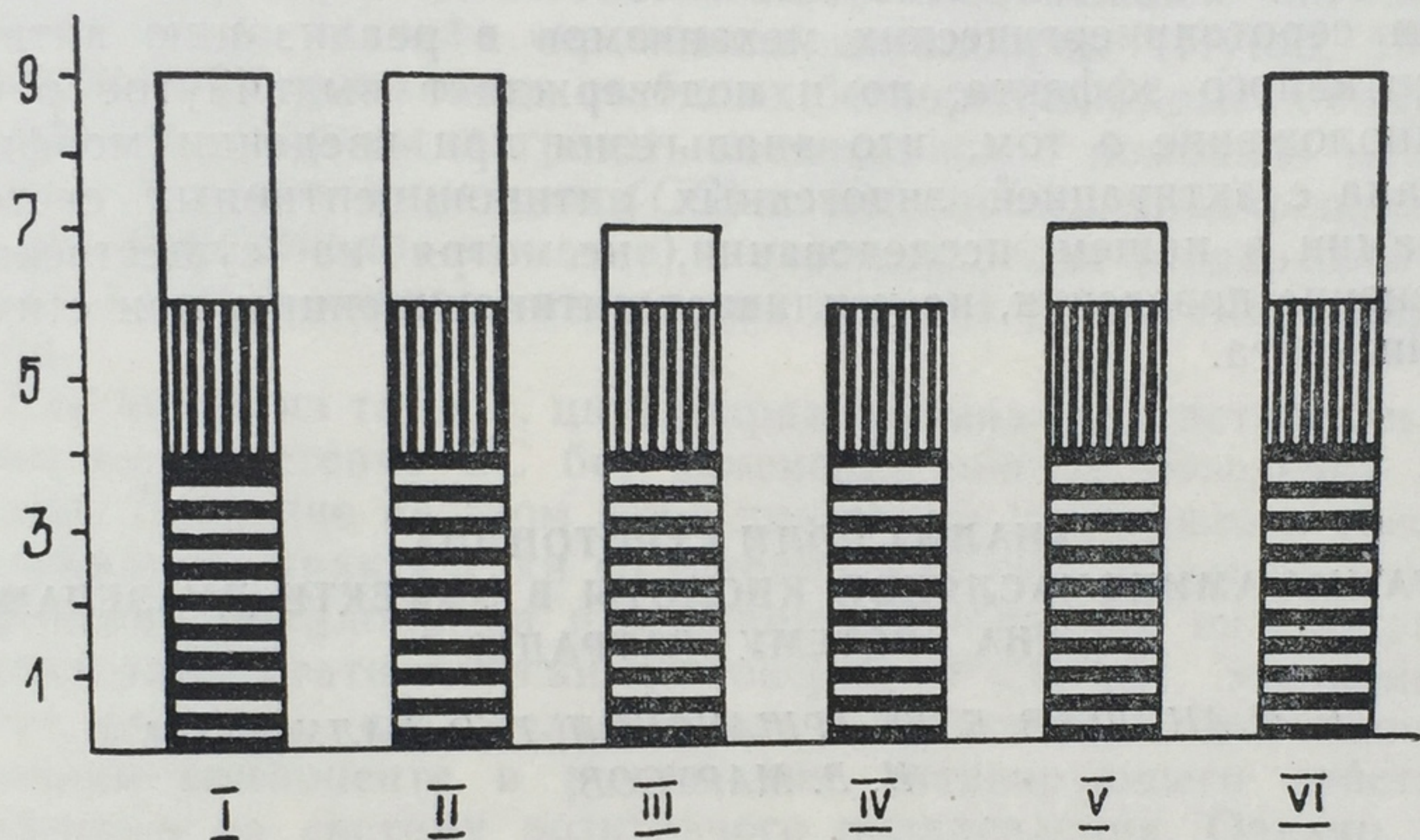


Рис. 11. Влияние серотонина на эффект подпороговой антиноцицептивной стимуляции мозга (пример одного опыта).

По оси ординат — признаки болевого реагирования (незаштрихованные столбики — эмоционально-аффективные признаки, с продольной штриховкой — эмоциональные; с поперечной штриховкой — неспецифические). Цифры под осью абсцисс: I — выраженность болевой реакции на фоне подпороговой стимуляции мозга; II — при введении серотонина в дозе 20 мкг; III, IV, V, VI — через 5, 10, 20, 40, 60 мин после внутримозгового введения серотонина на фоне подпороговой стимуляции мозга.

Дофамин в дозе 10—20 мкг, в отличие от серотонина, не вызывал антиноцицептивный эффект стимуляции мозга. Болевая реакция сохранялась в полном объеме, за исключением крика, который отсутствовал лишь в отдельных опытах.

Прозерин в дозе 5 мкг способствовал проявлению обезболивающего эффекта подпороговой стимуляции мозга через 15—20 мин после микроинъекции, о чем свидетельствует исчезновение грызения электродов, крика, вращений. Под влиянием прозерина в дозах 10—15 мкг происходило даже некоторое повышение чувствительности к болевому раздражителю, что проявлялось снижением порога возникновения эмоционально-аффективных компонентов болевой реакции.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют об уменьшении стрессорной болевой реакции при раздражении определенных структур среднего мозга крысы. При



этом устранялись в первую очередь признаки эмоционально-аффективного реагирования на боль. Изменение порога болевой реакции появлялось лишь при значительном повышении интенсивности раздражения мозга. Характерно, что последовательность угнетения отдельных компонентов болевой реакции идентична при стимуляции мозга и действии морфина. Потенциация серотонином обезболивания при стимуляции мозга по нашим данным и анальгезии, вызванной морфином (Calcutt с соавт., 1972; Sewell, Spencer, 1974), не только свидетельствует о вовлечении серотонинергических механизмов в реализацию антиноцицептивного эффекта, но и подтверждает выдвинутое ранее предположение о том, что анальгезия при введении морфина связана с активацией эндогенных антиноцицептивных систем. Дофамин в нашем исследовании, несмотря на существенное изменение поведения, не усиливает антиноцицепцию при стимуляции мозга.

#### АНАЛИЗ РОЛИ СЕРОТОНИНА И ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ЭФФЕКТЕ ДИАЗЕПАМА НА СИСТЕМУ «НАГРАДЫ»

Б. В. АНДРЕЕВ, Е. Ш. АРШАНСКИЙ, Г. Э. ГАЛУСТЬЯН,  
И. В. МАРУСОВ

Среди многочисленной группы психотропных средств особое значение для профилактики нежелательных последствий эмоционального перенапряжения имеют транквилизаторы бензодиазепинового ряда (Ю. А. Александровский, 1976). Предполагается, что одним из возможных путей реализации стресс-протективного эффекта бензодиазепинов может быть вызываемая ими активация системы позитивного подкрепления (Н. А. Паткина, 1975). В этой связи весьма актуальным представляется вопрос о нейрохимических механизмах, опосредующих влияние транквилизаторов данной группы на активность системы «награды».

Экспериментальные данные ряда авторов свидетельствуют о том, что анксиолитическая активность бензодиазепинов может быть обусловлена их антисеротонинергическим влиянием (Wise с соавт., 1972). В последние годы разрабатывается концепция о ГАМК-позитивном действии соединений этого ряда (Haefely с соавт., 1975; Costa с соавт., 1975; Zakusov с соавт., 1975). Поэтому в настоящем исследовании основной акцент делается на анализе роли серотонинергических и ГАМК-ергических механизмов в реализации активирующего влияния типичного представителя бензодиазепиновых транквилизаторов диазепама на систему позитивного подкрепления.

В работе Stein с соавт. (1975) показано, что внутрижелудочковое введение серотонина реверсирует растормаживающий



эффект оксазепама в конфликтной ситуации. Эти данные в сопоставлении с ингибирующим влиянием бензодиазепинов на кругооборот серотонина в различных отделах мозга (Wise с соавт., 1972; Dominic с соавт., 1975) позволили авторам постулировать серотонинонегативный компонент в спектре действия препаратов данной группы. В наших опытах исследовалось влияние диазепама на активность системы позитивного подкрепления в условиях избирательной стимуляции серотонинореактивных образований. С этой целью использовался ингибитор нейронального захвата серотонина циталопрам (Hyttel, 1977). Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах. Активность системы награды оценивалась с помощью метода pedalной самостимуляции (СС) с постоянным (подкреплялось каждое эффективное нажатие) и периодическим (подкреплялось только каждое шестое нажатие на педаль) режимами подкрепления.

Как видно из табл. 1, циталопрам вызывал статистически достоверное угнетение СС без изменения общего поведения животных. Введение на этом фоне диазепама приводило к восстановлению СС практически до исходного уровня. Различие между эффектами циталопрама и влиянием комбинации циталопрама и диазепама статистически достоверно ( $P < 0,001$ ). Эти данные могут, очевидно, свидетельствовать о возможном серотонинонегативном компоненте в реализации активирующего действия диазепама на систему позитивного подкрепления. Однако, по-

Таблица 1

Влияние исследованных препаратов на реакцию самостимуляции

Препарат	Доза в мг/кг	Количество опытов	Частота самостимуляции в % от контрольного уровня ( $M \pm m$ )
Диазепам	1	7	$122,4 \pm 6,3$ а
Циталопрам	10	7	$27,6 \pm 6,4$ а
Циталопрам +	10+1	7	$102,4 \pm 8,3$ б
Диазепам	3	6	$54,2 \pm 7,9$ а
Тиосемикарбазид	3	6	$97,7 \pm 13,0$ б
Тиосемикарбазид +	3+1	6	$97,7 \pm 13,0$ б
Диазепам	2	5	$7,2 \pm 4,3$ а
Пикртоксин	2	5	$7,2 \pm 4,3$ а
Пикртоксин +	2+1	5	$66,5 \pm 14,0$ а, б
Диазепам			

Примечание: контрольный уровень СС за 10 мин принят за 100%; а — статистически значимые различия по сравнению с контролем; б — статистически значимые различия по сравнению с эффектом циталопрама, тиосемикарбазида или пикртоксина (критерий  $t$  Стьюдента).



лученные факты не исключают возможности реализации этого эффекта через другие нейрохимические механизмы, в частности, через активацию ГАМК-ергических процессов.

Роль гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в нейрохимической организации системы награды до настоящего времени является малоизученной. В исследовании Hasegawa (1976) при внутрицентральной введении ГАМК в широком диапазоне доз не обнаружено отчетливого влияния на СС из черной субстанции. В то же время обнаружено угнетающее влияние блокаторов ГАМК-рецепторов бикукуллина и пикротоксина на СС (Kent, Fedinets, 1976).

Участие ГАМК-ергических процессов в опосредовании активирующего эффекта диазепама исследовалось с помощью необратимого каталитического ингибитора ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) РМИ-71645-16 (гамма-ацетилен-ГАМК; ГА-ГАМК), ингибитора синтеза ГАМК тиосемикарбазида (ТСК) и блокатора ГАМК-рецепторов пикротоксина.

Имеются данные (Р. У. Островская с соавт., 1975) о способности диазепама ингибировать ГАМК-Т. Для анализа участия этого эффекта в активирующем воздействии диазепама было проведено сравнение его действия с влиянием ГА-ГАМК. Выбор эквивалентно-эффективных доз по угнетению активности ГАМК-Т осуществлялся на основе количественного гистохимического метода выявления ГАМК-Т (Г. Э. Галустьян, В. А. Прянишников, 1978). Диазепам в дозах 0,5; 1; 2,5 и 5 мг/кг вводился беспородным крысам-самцам весом 150—200 г за 40 мин, а ГА-ГАМК в дозах 5, 10 и 25 мг/кг — за 6 часов до забоя. Гистохимические реакции проводились на криостатных срезах коры мозжечка и гиппокампа. Клетки Пуркинье коры мозжечка и пирамидные волны 546 нм и диаметре оптического зонда 1 мкм. Каждой дозе ГАМК-Т определялась по приросту оптической плотности по постановке реакции в присутствии аминоксиуксусной кислоты — ингибитора ГАМК-Т.

Диазепам и ГА-ГАМК вызывали угнетение активности ГАМК-Т. Степень снижения активности фермента в коре мозжечка под влиянием диазепама в дозе 5 мг/кг близка к данным, полученным Р. У. Островской с соавт. (1975) в митохондриальной фракции мозга крыс. Полученные гистохимические данные об активности ГА-ГАМК в целом соответствуют биохимическим исследованиям (Jung с соавт., 1977). Изменения активности ГАМК-Т в коре мозжечка под влиянием обоих препаратов в исследованном диапазоне доз отличались сходной динамикой. Как видно из рис. 12а, доза ГА-ГАМК 10 мг/кг эквивалентна дозе диазепама 2,5 мг/кг, а 25 мг/кг — 5 мг/кг.



Сравнение эффектов диазепама и ГА-ГАМК в пирамидных нейронах гиппокампа выявило существенные различия в их влиянии на ГАМК-Т (рис. 12). Диазепам вызывал большее снижение активности ГАМК-Т в гиппокампе, чем в мозжечке, хотя динамика ингибирования фермента ГА-ГАМК была сопоставима в обеих структурах.

Полученные данные позволяют предположить, что угнетение активности ГАМК-Т диазепамом помимо ингибирования фер-

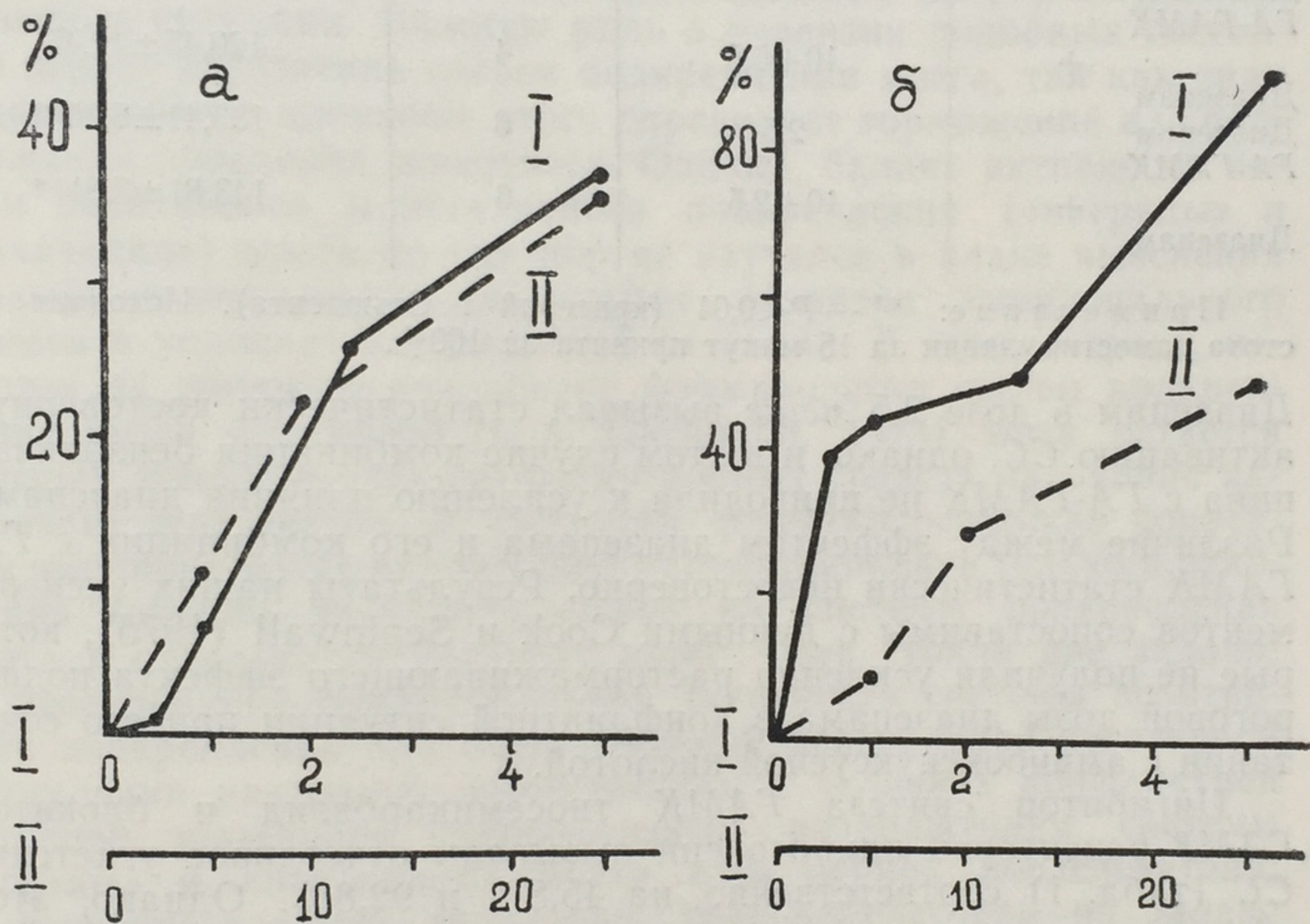


Рис. 12. Снижение активности ГАМК-трансаминазы под влиянием диазепама и гамма-ацетилен-ГАМК.

а — клетки Пуркинье коры мозжечка; б — пирамидные клетки гиппокампа. I — диазепам; II — гамма-ацетилен-ГАМК. По оси абсцисс — доза в мг/кг, по оси ординат — процент снижения активности ГАМК-трансаминазы.

мента отражает и другие ГАМК-ергические эффекты транквилизатора. Известно (Мога с соавт., 1975), что диазепам в дозе 1 мг/кг и выше снижает скорость кругооборота ГАМК в мозгу. Возможно, что этот процесс связан с повышением чувствительности рецептора к ГАМК (С. Н. Кожечкин, Р. У. Островская, 1976), что должно приводить к повышению эффективности выделяющегося медиатора и к снижению функциональной активности ферментативных систем его деградации.

ГА-ГАМК практически не изменяла частоты нажатия на педаль (табл. 2). Эффект диазепама в дозе 0,5 мг/кг также был статистически недостоверен. Комбинация подпороговых доз обоих препаратов не приводила к усилению влияния диазепама.



Таблица 2

## Влияние гамма-ацетилен-ГАМК, диазепама и их комбинации на реакцию самостимуляции

Препарат	Доза в мг/кг	Количество опытов	Частота самостимуляции в % от контрольного уровня ( $M \pm m$ )
ГА-ГАМК	10	6	$96,22 \pm 4,27$
Диазепам	0,5	4	$119,02 \pm 6,48$
ГА-ГАМК + Диазепам	10+0,5	4	$120,45 \pm 12,45$
Диазепам	2,5	6	$133,41 \pm 6,36^{**}$
ГА-ГАМК + Диазепам	10+2,5	6	$143,81 \pm 7,81^{**}$

Примечание:  $^{**}$  —  $P < 0,01$  (критерий  $t$  Стьюдента). Исходная частота самостимуляции за 15 минут принята за 100%.

Диазепам в дозе 2,5 мг/кг вызывал статистически достоверную активацию СС, однако, и в этом случае комбинация бензодиазепаина с ГА-ГАМК не приводила к усилению влияния диазепама. Различие между эффектом диазепама и его комбинации с ГА-ГАМК статистически недостоверно. Результаты наших экспериментов сопоставимы с данными Cook и Serinwall (1975), которые не получили усиления растормаживающего эффекта подпороговой дозы диазепама в конфликтной ситуации при его сочетании с аминоксиуксусной кислотой.

Ингибитор синтеза ГАМК тиосемикарбазид и блокатор ГАМК-рецепторов пикротоксин вызывали отчетливое угнетение СС (табл. 1) соответственно на 45,8% и 92,8%. Однако, этот эффект сопровождался признаками неспецифического угнетения и других форм поведения. На фоне развившегося эффекта ТСК диазепам не оказывал облегчающего действия на СС. При совместном введении препаратов эффект ТСК не развивался: число нажатий на педаль в этом случае составляло 97,7% от исходного уровня (табл. 1). Диазепам также достоверно уменьшал угнетающий эффект пикротоксина.

Таким образом, представленные экспериментальные данные свидетельствуют о существовании антагонизма между диазепамом и ГАМК-негативными препаратами, что в свою очередь предполагает необходимость наличия ГАМК и свободного ГАМК-рецептора для реализации его активирующего эффекта на систему награды. Однако ингибитор ГАМК-Т не имитирует и не потенцирует действия диазепама на СС. Это может быть связано с наличием в ГАМК-позитивном эффекте диазепама компонента, отсутствующего у ГА-ГАМК. Эти данные можно сопоставить с опытами Biggio с соавт. (1977), наблюдавших не активацию, а депрессию поведения при комбинации диазепама со стимулятором ГАМК-рецепторов мусцимолем.



АНАЛИЗ ЭФФЕКТОВ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ  
В СИТУАЦИИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ,  
ВЫЗВАННОГО ОДНОВРЕМЕННЫМ РАЗДРАЖЕНИЕМ СИСТЕМ  
ПОЗИТИВНОГО И НЕГАТИВНОГО ПОДКРЕПЛЕНИЯ МОЗГА

О. В. КИСЕЛЕВА

Ведущей причиной эмоциональных напряжений с последующим развитием стойких нарушений высшей нервной деятельности в форме неврозов являются длительные и непрерывные конфликтные ситуации. Важную роль в развитии подобных состояний играет нарушение систем подкрепления мозга, так как знак подкрепления в конечном итоге определяет торможение или поддержание поведения животного. Однако, баланс активности систем позитивного и негативного подкрепления («награды» и «наказания») мозга до сих пор не изучался в плане выяснения психофизиологических механизмов развития эмоционального стресса в условиях конфликтной ситуации. В свою очередь, несмотря на широкую разработку фармакологии систем подкрепления мозга (см. обзор Н. А. Паткиной, 1974) пока остается неясным вопрос о влиянии психотропных средств на баланс активности этих систем. В частности, фармакологическая коррекция эмоциональных напряжений рассматривалась только в отношении влияния транквилизаторов на системы подкрепления мозга в отдельности. Поэтому перед нами стояли две задачи: 1) исследование функциональной активности системы позитивного подкрепления при одновременной центральной негативной стимуляции различной интенсивности в условиях конфликтной ситуации, вызванной одновременным раздражением системы «награды» и «наказания» мозга и в период последствий; 2) изучение влияния различных транквилизаторов на баланс активности систем подкрепления в условиях их конфликтного взаимодействия. Для этого нами была использована модель одновременной стимуляции систем «награды» и «наказания» мозга, которая имеет сходство с моделями конфликтных ситуаций типа конфликта между эмоциями или влечениями, между тормозными и положительными раздражителями, которыми в наших экспериментах являлись центральная стимуляция, дающая эффект позитивного подкрепления (реакция самостимуляции — СС) и стимуляция мозга, вызывающая реакции пассивного и активного избегания.

В первой серии экспериментов мы исследовали взаимодействие или силовые отношения систем «награды» и «наказания» мозга в условиях конфликтной ситуации при одновременном электрическом раздражении систем подкрепления. Опыты проводились на крысах-самцах линии Вистар. Каждая крыса имела водились на крысах-самцах линии Вистар. Каждая крыса имела чисто негативную и чисто позитивную точку (Н. А. Паткина, 1974). Позитивно подкрепляющие эффекты стимуляции области медиального переднемозгового пучка оценивались по реакции



СС, причем число нажатий на педаль было не меньше 60 в мин. Аверсивные свойства стимуляции дорсальной части околотоводного пространства мозга исследовались с помощью реакции наказания и реакции избегания (РИ) с латентным периодом (ЛП) 10—20 с, 5—10 и 1—2 с, что соответствовало трем интенсивностям тока стимуляции ( $I_1$ ,  $I_2$ ,  $I_3$ ). Аверсивная стимуляция мозга включалась на 1 мин после трех минут СС, при этом крыса либо убегала в нейтральную зону, либо оставалась в активном отсеке, продолжая или не продолжая СС, затем оценивался ЛП возвращения крысы из нейтральной зоны и СС в период последодействия (за 3 мин). На эффект стимуляции позитивной точки у каждого животного исследовалось влияние аверсивного раздражения трех интенсивностей. За минуту негативного раздражения мозга определялся уровень СС или «позитивное время» (как произведение длительности пачки импульсов на число нажатий на педаль), «негативное время» или период негативной стимуляции, и «нейтральное время» как период пребывания крысы в нейтральной зоне.

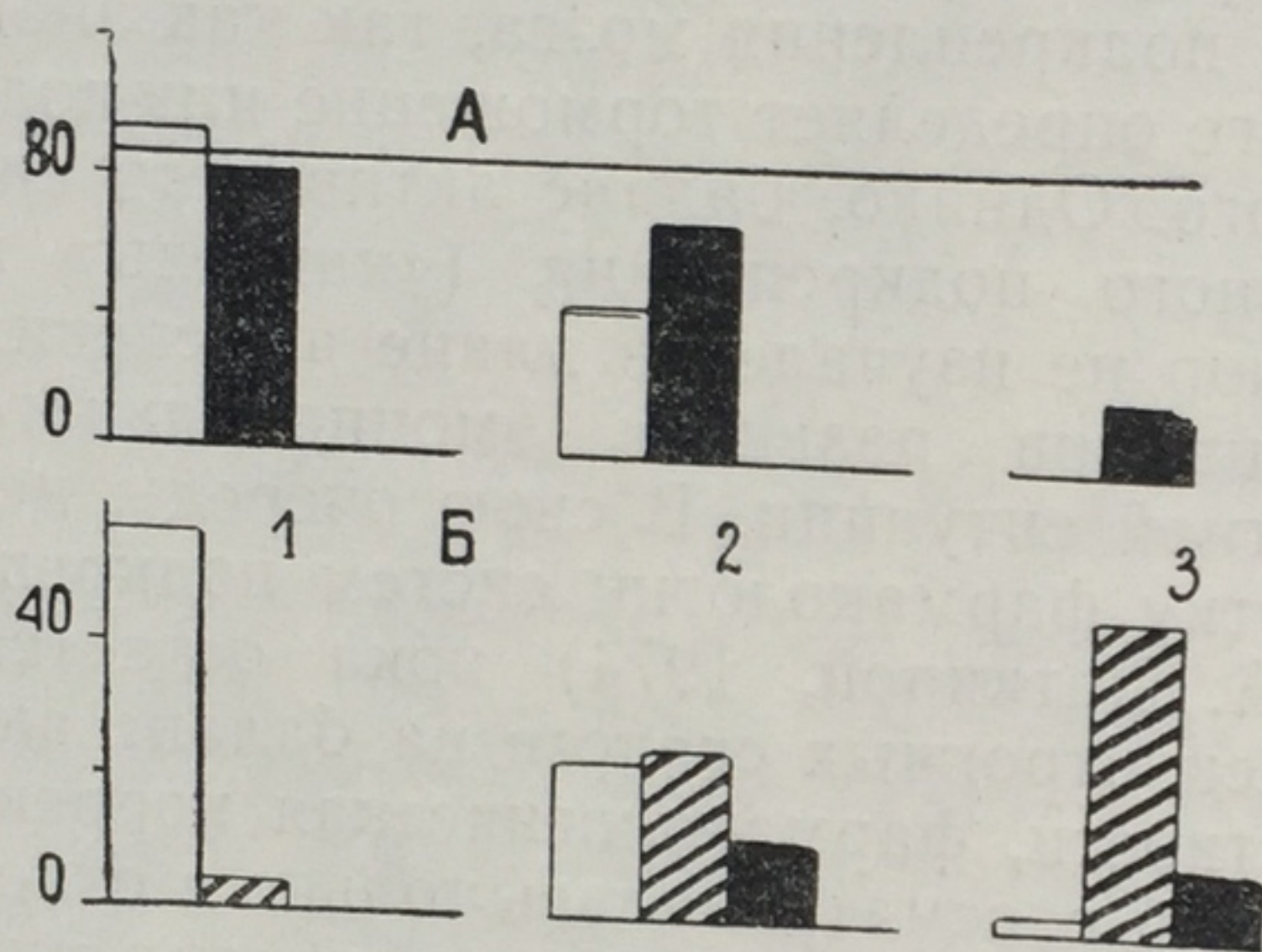


Рис. 13. Влияние негативной стимуляции на реакцию самораздражения (А) и на распределение «позитивного», «негативного» и «нейтрального времени» (Б).

А: по оси ординат — число нажатий на педаль крысами № 20 (светлый столбик) и № 22 (черный столбик). Б: по оси ординат — время в с. Столбики: светлые — «позитивное время»; с косой штриховкой — «нейтральное время»; черные — «негативное время». Три графика соответствуют трем интенсивностям негативной стимуляции.

тока негативной стимуляции при совместном раздражении систем «награды» и «наказания» мозга (табл. 1). Однако, стимуляция негативной точки током низкой интенсивности ( $I_1$ ) вызывала как снижение, так и увеличение числа нажатий. На рис. 13-А представлены средние значения СС в период негативной стимуляции по трем интенсивностям негативного тока у двух крыс, имеющих идентичную локализацию электродов. При увеличении интенсивности тока негативной стимуляции увеличивалось «нейтральное время» с одновременным снижением «позитивного времени». «Негативное время» было выше при  $I_2$ ,  $I_3$  по сравнению с  $I_1$  тока негативной стимуляции (рис. 13-Б). В первую минуту периода последодействия число нажатий на педаль было статистически достоверно выше по сравнению с фоновыми значениями СС (табл. 1).

Во второй серии эксперименты проводились по такой же

Изменение числа нажатий на педаль

Интенсивность тока стимуляции

Исходное число нажатий на педаль  
Число нажатий на педаль в период одной временной аверсивной стимуляции  
Число нажатий на педаль в период последодействия

Примечание: \* — значимо с контролем по критерию Стьюдента (по 35 опытам).

схеме. Исследовали действие и миорелаксанта (гуль, 1971): диазепам (10 мг/кг), нитразепам, транквилизатор фенотиазин-гидрохлорид, фенотиазин-гидрохлорид Rotleбен (ГДР). Все препараты давали в табл. 2.

Диазепам, хлордиазепоксид, дозы вызывали обильные тормозил реакцию ЛП выключен РИ при всех трех значениях, нитразепам, избегания.

Хлордиазепоксид, фликтной ситуации «наказания» и «наказания» к контролю, в уменьшали «негативное время» стимуляции, уменьшал СС при дозах подавлял также «позитивное время» (табл. 3). Фенотиазин-гидрохлорид снижал «позитивное время» по сравнению с контролем.



Таблица 1

Изменение числа нажатий на педаль за 1 мин под влиянием стимуляции  
негативной точки и в период последействия

Интенсивность тока стимуляции	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	I <sub>3</sub>
Исходное число нажатий на педаль	93,1±2,7	92,4±3,5	92,2±3,0
Число нажатий на пе- дадь в период одно- временной аверсивной стимуляции	88,2±4,2	55,4±6,7*	7,8±4,0*
Число нажатий на пе- дадь в период после- действия	107,3±2,0*	106,1±2,2*	104,2±2,4

Примечание: \* — статистически достоверные изменения по сравнению с контролем по критерию *t* Стьюдента при  $P < 0,01$  (суммарные данные по 35 опытам).

схеме. Исследовались производные бензодиазепина в транквилизирующей и миорелаксирующей дозах (Ю. Н. Вихляев, Т. А. Клыгуль, 1971): диазепам (0,5 и 2,5 мг/кг), хлордиазепоксид (5 и 10 мг/кг), нитразепам (0,5 и 2,5 мг/кг); новый отечественный транквилизатор феназепам изучался в дозах 0,5 и 1 мг/кг. Производное фенотиазинового ряда 2-хлор-10-(диметил-амино-этил-фенотиазин-гидрохлорид) — эльроквил, фирмы Deutsches Chyd-girwerk Rotleben (ГДР) исследовался в дозах 0,5, 1 и 5 мг/кг. Все препараты давались перорально. Суммарные данные представлены в табл. 2.

Диазепам, хлордиазепоксид, нитразепам и феназепам во всех дозах вызывали облегчение СС; эльроквил в зависимости от дозы тормозил реакцию СС. Диазепам и хлордиазепоксид уменьшали ЛП выключения аверсивной стимуляции или облегчали РИ при всех трех значениях тока негативной стимуляции. Напротив, нитразепам, феназепам и эльроквил тормозили реакцию избегания.

Хлордиазепоксид, диазепам и нитразепам (табл. 3) в конфликтной ситуации при совместной стимуляции систем «награды» и «наказания» увеличивали «позитивное время» по сравнению с контролем, в то время как диазепам и хлордиазепоксид уменьшали «негативное время», нитразепам увеличивал период негативной стимуляции без СС. Эльроквил в зависимости от дозы подавлял СС при всех интенсивностях негативной стимуляции, уменьшал «позитивное» и увеличивал «негативное время». Эльроквил также увеличивал по сравнению с другими транквилизаторами время пребывания крысы в нейтральной зоне (табл. 3). Феназепам наряду с облегчением реакции СС вызывал снижение «позитивного» и увеличение «негативного времени» по сравнению с контролем.



Таблица 2

Влияние различных доз транквилизаторов на латентный период реакции избегания и реакцию самостимуляции

Препарат	Доза в мг/кг	ЛП реакции избегания в с ( $M \pm m$ )			Исходное число нажатий на педаль за мин ( $M \pm m$ )
		Интенсивность негативной стимуляции			
		$I_1$	$I_2$	$I_3$	
Диазепам	K	$14,8 \pm 0,9$	$5,6 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,1$	$93,6 \pm 5,7$
	0,5	$10,2 \pm 1,9^*$	$4,2 \pm 0,7$	$2,0 \pm 0,2$	$100,6 \pm 6,7^*$
	2,5	$11,0 \pm 2,6$	$3,6 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,1$	$101,2 \pm 9,6^*$
Нитразепам	K	$12,2 \pm 0,9$	$6,0 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	$102,4 \pm 7,0$
	0,5	$16,6 \pm 2,8^*$	$8,6 \pm 3,0$	$3,0 \pm 1,2$	$105,4 \pm 5,2$
	2,5	$17,2 \pm 2,0^*$	$10,4 \pm 4,0$	$4,2 \pm 0,3^*$	$111,4 \pm 5,9^*$
Хлордиазепоксид	K	$12,4 \pm 1,0$	$6,0 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,8$	$84,2 \pm 7,2$
	5	$10,8 \pm 2,0$	$4,2 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$101,6 \pm 6,2^*$
	10	$8,6 \pm 2,1^*$	$4,4 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,5$	$99,2 \pm 8,1^*$
Элзевил	K	$13,2 \pm 0,9$	$5,0 \pm 0,0$	$1,6 \pm 0,5$	$97,6 \pm 2,3$
	0,5	$17,0 \pm 2,6$	$10,4 \pm 4,8^*$	$2,8 \pm 0,4$	$91,0 \pm 4,5^*$
	1,0	$21,0 \pm 2,5^*$	$14,0 \pm 4,7^*$	$2,6 \pm 0,3$	$77,0 \pm 8,7^*$
	5,0	$22,6 \pm 0,9^*$	$14,4 \pm 4,7^*$	$7,0 \pm 3,2^*$	$27,0 \pm 10,3$
Феназепам	K	$18,5 \pm 0,1$	$6,6 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,9$	$87,0 \pm 2,6$
	0,5	$20,0 \pm 0,5$	$8,3 \pm 0,8$	$5,0 \pm 0,4$	$91,7 \pm 8,3$
	1	$22,0 \pm 0,6$	$18,5 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,7$	$90,5 \pm 6,0$

Примечание: \* — статистически достоверные изменения по сравнению с контролем по критерию  $t$  Стьюдента ( $P < 0,01$ ). K — контроль.

По ряду данных (Дж. Лилли, 1963; Э. Э. Звартау, Н. А. Паткина, 1974; Olds, Olds, 1962; Valenstein, 1965) системы «награды» и «наказания» имеют независимую функциональную и анатомическую организацию и находятся в реципрокных отношениях. Отсюда следует, что внутримозговая негативная стимуляция должна обладать тормозным эффектом на реакцию СС, а электрическое раздражение системы позитивного подкрепления снижать аверсивные свойства центральной негативной стимуляции. Однако, по результатам наших исследований и данным Ю. А. Зотова (1977), Routtenberg, Olds (1966), центральная аверсивная стимуляция либо тормозит, либо облегчает СС. На модели конфликтной ситуации с использованием положительного раздражителя в виде позитивно-подкрепляющей стимуляции области медиального переднемозгового пучка и тормозного — в виде электрического раздражения дорсальной части околотоводопроводного пространства мозга было показано, что воздействие слабых негативных стимулов смещает баланс активности систем подкрепления в сторону системы награды; при



Таблица 3

Влияние различных доз транквилизаторов на «позитивное», «негативное» и «нейтральное время» в период одновременной стимуляции систем награды в сравнении с контролем (К)

Препарат	Доза в мг/кг	Среднее значение времени (в с)								
		позитивное			негативное			нейтральное		
		I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	I <sub>3</sub>
Диазепам	К	53,2	45,1	6,0	0	1,2	10,3	6,8	13,7	43,7
	0,5	53,7	44,0	17,7	0	4,3	9,4	6,3	11,7	32,9
	2,5	57,5	49,3	15,0	0	0,6	5,6	2,5	10,1	39,4
Нитразепам	К	53,5	15,3	6,0	0	8,8	9,1	6,7	35,9	44,9
	0,5	51,0	21,4	10,8	0	18,3	12,7	9,0	20,3	36,5
	2,5	56,8	35,0	20,1	3,2	16,1	19,7	0	8,9	20,2
Хлордиазе- поксид	К	56,9	49,3	13,7	3,1	6,5	20,4	0	4,2	25,9
	5	60,0	51,6	21,6	0	2,2	11,6	0	6,2	26,8
	10	60,0	60,0	32,5	0	0	17,1	0	0	10,4
Эльроквил	К	60,0	43,1	25,0	0	5,0	6,3	0	11,9	28,7
	0,5	50,3	40,2	5,1	4,0	6,1	8,2	5,7	13,7	46,7
	1	36,2	24,0	16,0	5,3	10,5	4,1	18,5	25,5	39,9
Феназепам	К	60,0	55,3	12,7	0	0,7	20,3	0	4,0	26,0
	0,5	51,3	20,2	9,8	0	18,0	23,9	8,7	21,8	26,3
	1	59,0	30,0	7,1	0	21,4	28,3	1,0	8,6	24,6

высоких значениях негативного тока преобладает активность системы наказания. Наши наблюдения согласуются с выводами Ю. А. Зотова (1977) о том, что при совместной пороговой стимуляции систем позитивного и негативного подкрепления доминирует положительное эмоциональное состояние. Увеличение числа нажатий на педаль при одновременном негативном раздражении можно объяснить маскирующим эффектом позитивной стимуляции, предшествующей аверсивному раздражению мозга. Повышение функциональной активности системы награды в ответ на центральную негативную стимуляцию можно представить как адаптацию, повышение резистентности организма. Полученное в наших опытах облегчение реакции СС в период последствий негативного раздражения мозга не согласуется с данными Н. Г. Михайловой и Т. Г. Пименовой (1972), наблюдавших в основном тормозный эффект выключения аверсивного тока на СС. Прекращение наказующего воздействия, вероятно, повышает активность системы позитивного подкрепления. С другой стороны, облегчение СС после выключения негативной стимуляции можно рассматривать как проявление известного в физиологии посттормозного феномена отдачи.

Модель конфликтной ситуации с использованием одновременной стимуляции систем награды и наказания позволила выявить



особенности действия отдельных препаратов из группы транквилизаторов. Диазепам и хлордиазепоксид смещали баланс активности систем подкрепления в сторону системы награды — они увеличивали позитивное время при одновременном уменьшении периода, когда крыса получала негативную стимуляцию без СС. Нитразепам не изменял баланс активности этих систем. В отличие от остальных препаратов эльроквил увеличивал толерантность к негативной стимуляции при одновременном торможении системы награды, тем самым баланс активности смещался в сторону системы наказания. Феназепам в исследованных дозах незначительно активировал систему награды, тормозил реакцию выключения негативной стимуляции; в конфликтной ситуации, вызванной одновременным раздражением систем награды и наказания, смещал баланс активности в сторону системы негативного подкрепления.

Изучение взаимодействия позитивного и негативного подкрепления на модели конфликтной ситуации при их одновременной электрической стимуляции позволяет выявить особенности функциональной активности этих систем в состоянии эмоционального напряжения, а также определить направленность действия транквилизаторов на системы подкрепления. Между системами награды и наказания существуют сложные нейрофизиологические отношения, которые нельзя обозначить только как реципрокное взаимодействие. Активация системы негативного подкрепления может привести к повышению возбудимости эмоционально-позитивных структур. В ответ на устранение центрального негативного воздействия наблюдается повышение функциональной активности системы позитивного подкрепления. Анксиолитический эффект диазепама и хлордиазепоксида на поведение определяется смещением баланса активности систем подкрепления в сторону системы награды. Преобладание активности системы наказания в действии эльроквила может быть одним из факторов, определяющих его более слабый транквилизирующий эффект.

#### **ЗНАЧЕНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ И ЕГО МОДУЛЯЦИИ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ПОВЕДЕНИЯ ИЗБЕГАНИЯ СТРЕСС-СИТУАЦИИ В СВЯЗИ С ТИПОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ ЖИВОТНЫХ**

**М. М. КОЗЛОВСКАЯ**

Типологические свойства личности являются одним из факторов, определяющих поведение и реагирование индивидуума в стрессогенной ситуации. Эмоциональное напряжение, возникающее в ответ на стресс-воздействия и субъективно переживаемое как негативное эмоциональное состояние, может прин-



ципально изменять характер поведения людей в стресс-ситуации (Klorman с соавт., 1977; Е. А. Громова, 1976; Maruszewski, 1976). Для коррекции эмоционального состояния используются транквилизаторы, снижающие или подавляющие эмоциональное реагирование. Однако недостаточно изучено влияние модуляции эмоционального напряжения на реализацию целенаправленного поведения в стресс-ситуации индивидуумов с различными типологическими свойствами. Цель нашей работы заключалась в анализе роли модуляции эмоционального напряжения для реализации целенаправленного поведения избегания стресс-ситуации в модельных опытах на животных (с учетом их типологических особенностей).

### **Основные типологические свойства животных, используемых в опытах**

Типизация животных (кошки) осуществлялась на основе комплексного метода оценки эмоционально-поведенческого статуса животных, детально изложенного в предыдущих публикациях (М. М. Козловская, 1975; А. В. Вальдман с соавт., 1976; А. В. Вальдман, М. М. Козловская, 1976). Проводилась подробная регистрация присущих данному животному форм и способов внешнего выражения эмоционального поведения, характер реакций на тест-стимулы разной модальности, поведение в стандартной или новой ситуации, особенности стереотипизированных форм активности (акты еды, охоты и др.), поведение в группе животных своего вида или при межвидовых контактах (с собакой, крысой и др.). Были разработаны детальные оценочные таблицы (по типу «шкал суждения»), позволяющие унифицировать ответные проявления и модальность эмоционального состояния в условных единицах (баллы) и представлять спектр эмоциональной реактивности животных.

На основании развернутой характеристики исходного эмоционально-поведенческого статуса, животные могли быть отнесены к одному из трех основных типов (табл. 1). Внутри каждого типа выделялись подгруппы, дополнительно характеризующие некоторые индивидуальные свойства особи. В экспериментах были использованы животные трех типологических групп. Коты I типа первой подгруппы — эмоционально уравновешенные, умеренно инициативные, с замедленной формой выражения поведенческого ответа. Коты I типа третьей подгруппы — эмоционально лабильные, поведенчески активные, склонные к амбивалентности поведенческих ответов (быстрый переход от аффективной агрессивности к страху и паничности). Коты II типа первой подгруппы с исходно повышенным уровнем тревоги, страха, склонные к пассивной форме поведения. Коты III типа первой подгруппы, склонные к агрессии, аффективной форме выражения ярости и некоторой заторможенности в реализации других поведенческих реакций.



Таблица 1

## Индивидуально-типологическая характеристика эмоционально-поведенческого статуса животных

Тип	Основная характеристика	Под-группа	Индивидуальные особенности поведения
I	<p>Полноценный спектр эмоциональной активности</p> <p>Активно-адекватная форма поведения</p> <p>Быстрая ориентация в стрессорной ситуации</p> <p>Высокий групповой статус</p> <p>Тенденция к доминирующему поведению</p>	1	Эмоциональная уравновешенность, склонность к положительным эмоциям, умеренная инициативность и замедленность поведенческих ответов, избегание конфликтных взаимодействий, неконфликтность
		2	Наклонность к агрессивности при общей эмоциональной уравновешенности. Лидирует в силу высокой инициативности, адекватности. Малая конфликтность
		3	Эмоциональная лабильность со склонностью к быстрой смене эмоций и смешанным эмоциям (ярость с элементами страха), инициативность, конфликтность. Лидерство зависит от состава группы
II	<p>Повышенный уровень тревожности</p> <p>Склонность к страху, сужение эмоционального спектра, склонность к пассивным формам поведения</p> <p>Низкий групповой статус</p>	1	Тревожность поведения. Склонность к страху (тоническая форма с утратой инициативности). Затруднение ориентации на фоне чрезмерного эмоционального напряжения. Враждебная неконтактность. Отсутствие доминирующего поведения
		2	Ярко выраженная склонность к страху тонического характера при пассивной форме поведения. Полная редукция положительных эмоций. Ориентация в стресс-ситуации практически отсутствует. Пассивная неконтактность
III	<p>Склонность к агрессивности и враждебности. Частичная редукция положительных эмоций</p> <p>Враждебно-конфликтная, аффективная форма поведения</p> <p>Аффективная активация поведения в стрессорной ситуации</p>	1	Выраженная склонность к ярости, аффективной неуравновешенности. Инициативность снижена. В стресс-ситуации ориентация на фоне аффективного эмоционального возбуждения. Враждебная конфликтность. Лидерство в группе



Тип	Основная характеристика	Под- группа	Индивидуальные особенности поведения
III	Доминирование в любой по составу группе	2	Ярость, агрессивность, страх и положительные эмоции не выявляются. Умеренная иници- ативность. Конфликтность и лидерство в силу агрес- сивности

### Трансформация структуры поведения избегания стресс-ситуации при повышении уровня эмоционального напряжения у животных разных типов

Эмоциональное напряжение негативного характера воспроизводилось у котов при помещении их в камеру, где они подвергались аверсивному электрокожному раздражению (80—120 мкА), подаваемому через пластины электродного пола на лапы животного. Кот мог покинуть опасный отсек камеры, выпрыгнув через открытое отверстие, расположенное на торцевой стенке на высоте 10 см от пола. При первых помещенных на электродный пол животные реализуют поведение избегания только после нанесения короткого аверсивного воздействия (4 с). При повторном помещении в экспериментальную ситуацию обычно осуществляют избегание, не дожидаясь болевого подкрепления с латенцией 10—40 с. Конфликтная ситуация, формирующая сильное эмоциональное напряжение, создавалась путем затруднения реализации поведения избегания — перекрытие знакомого выхода (механическое препятствие) или помещение за выходом агрессивного партнера (зоосоциальное препятствие). Электрокожное раздражение подавалось без предупреждающего сигнала в случайном временном интервале, что дополнительно усиливало эмоциональное напряжение животного, вследствие прагматической неопределенности начала аверсивного воздействия. Через 50—60 с на торцевой стенке камеры открывались дополнительные отверстия-выходы, расположенные на высоте 20, 30 и 40 см от пола в шахматном порядке. Последовательность открывания отверстий варьировала. Таким образом, для реализации целенаправленного поведения избегания на фоне повышенного эмоционального напряжения, обусловленного суммой аверсивных воздействий (электрокожное раздражение и ситуация эксперимента), животное должно было осуществить выбор пути выхода, совершить ряд последовательных действий, связанных с приближением к выходу по электродному полу, совершить прыжок в отверстие на определенную высоту, а при наличии зоосоциального препятствия — осуществить план пове-



дения, обеспечивающий безопасность прохода мимо агрессивного партнера.

Уже после однократного пребывания в эмоционально-стрессовой (конфликтной) ситуации эмоциональная реактивность животного изменялась. При повторном (3—4-кратном) стресс-воздействии спектр эмоциональной реактивности резко изменялся. Это могло быть объективно тестировано с помощью комплексного подхода (метода) к оценке эмоционального состояния в условиях группового взаимодействия (пара животных) сразу после попадания животного из «опасного» в «безопасный» отсек камеры. У всех котов развивается ярко выраженное негативное эмоциональное состояние. Выраженность негативной реакции определялась по длительности отказа голодного животного принимать лакомую пищу в безопасном отсеке после пребывания в стресс-ситуации. Наиболее длительно (более 30 мин) состояние негативности сохранялось у животных II типа. У котов, исходно склонных к страху, тревоге (II тип), а также у животных эмоционально неуравновешенных (I тип 3 подгруппа) доминирующей формой эмоционального состояния становился страх (соответственно, в пассивной или активной форме выражения). Проявления положительных эмоциональных реакций (удовольствие, игра, исследование, охота) редуцируются. Инициативность животных резко падает и проявляется только в отношении реализации побега из экспериментальной камеры. У котов исходно агрессивных (III тип) доминирующей формой эмоционального состояния становится ярость, развивается неадекватная аффективно-враждебная неконтактность, повышенная конфликтность. У котов I типа спектр эмоционально-поведенческой реактивности изменялся незначительно. Негативность сохранялась не более 60 с.

Влияние сильного эмоционального напряжения негативного характера на реализацию целенаправленного поведения избегания у животных разных типов отчетливо различалось. У котов I типа с ростом эмоционального напряжения поведение избегания активировалось. Животные быстро переходили к активному поиску выхода, реализации плана поведения избегания. Во время интервала, предшествующего открыванию выхода, они делают повторные адекватные попытки поочередно открыть все четыре выхода. Агрессивный партнер, помещенный перед одним из выходов представляет, обычно, для них большую угрозу, чем электрокожное раздражение средней силы. Однако, эмоциональная активация, нарастающая в условиях стресс-ситуации и, особенно, при повторении стресс-воздействия, усиливает поведенческую активность животного. Кот легко преодолевает агрессивное противодействие партнера.

У животных с исходно повышенным уровнем тревожности (II тип) уровень эмоционального напряжения в стресс-ситуации



повышался особенно резко. Состояние гиперэмоциональности, страх парализующего типа, возникающие у этих животных, нарушали ориентацию и реализацию поведения избегания. Кот мог выскочить в безопасный отсек камеры только через широко открытый выход, расположенный непосредственно перед животным. Встретив препятствие (механическое или зоосоциальное), животные отказывались от попыток найти выход из конфликтной ситуации. При этом они неизбежно подвергались повторному электрокожному раздражению, что усиливало эмоциональное напряжение. Животные впадали в кататоническое, ступорозное состояние. Ступорозное состояние могло сменяться периодами панической активности: кот делает повторные неадекватные попытки пролезть в очень узкую щель, навязчиво с максимальными мышечными усилиями пытается открыть только тот выход, который был открыт в стандартной ситуации (шаблонное поведение). Повторение конфликтной ситуации, порождающей состояние острого негативного эмоционального напряжения с проявлениями страха, приводило к эмоциональному перенапряжению и срыву. Следствием этого было развитие у животного неврозоподобного состояния и полный отказ от деятельности в стресс-ситуации (табл. 2).

Коты I типа 3 подгруппы (эмоционально неуравновешенные) в условиях стресс-ситуации, при повышении эмоционального напряжения легко впадали в паническое состояние, протекающее на фоне чрезмерной тревоги. Паническая активность периодически сменялась иными формами поведения, не приводящими к избеганию стресс-ситуации: животное трется об углы, стены экспериментальной камеры, кусает несъедобные предметы. Преодоление зоосоциального препятствия для них становилось невозможным, даже если перед открытым выходом был помещен партнер более низкого группового статуса. У таких животных при повторении стресс-ситуации легко развивался эмоциональный срыв и неврозоподобное состояние, которое, однако, никогда не принимало формы такой глубокой депрессии поведения, как у котов II типа (табл. 2).

У животных III типа, исходно агрессивных, склонных к аффективной форме поведения, стресс-ситуация усиливала ярость. Однако, это существенно не отражалось на реализации поведения избегания. У этих животных легко возникало состояние так называемой замещающей активности. Для тестирования этого феномена в опасный отсек камеры помещался еще один кот-партнер. Испытывая аверсивное раздражение и не обнаружив обычного выхода (конфликтная ситуация), экспериментальный кот совершал яростную атаку на партнера (кот I типа). После раунда драки интенсивность эмоционального напряжения уменьшалась и экспериментальный кот возобновлял попытки реализовать поведение избегания. У животных III типа неврозоподобное состояние развивалось лишь при длительном использо-



Таблица 2

Динамика нарушения поведения избегания при неврозоподобном состоянии у котов I типа 3 подгруппы и II типа 1 подгруппы

Регистрируемые показатели		Номера животных					
		Кот № 23, II тип I подгруппа			Кот № 18, I тип 3 подгруппа		
		Дата					
16.04	18.04	23.04	04.12	26.01	30.01		
Целенаправленное поведение избегания стресс-ситуации	Латентный период начала первых активных действий (в с)	1—2	3	25	10	30	30
	Количество незавершаемых попыток к освобождению	2	2	8	2	3	4
	Общее время реализации поведения избегания (в с)	15	240	>430	40	150	180
	Неадекватные попытки к реализации освобождения	0	1	1	0	0	0
Форма реализации освобождения	Попытка пролезть в узкую щель	+	+	—	—	—	—
	Выпрыгивание через один из выходов (выбор)	+	—	—	+	+	—
	Проход только в низко расположенный широко открытый выход		+	—			+
Активное преодоление препятствия на пути освобождения	Проход в отверстие мимо партнера	+	—	—	+	—	—
	Активный выбор выхода	+	—	—	+	—	—

вании их в опытах (1—1,5 месяца). Коты становились неадекватно злыми, агрессивными, форма поведения в любой ситуации характеризовалась взрывчатостью: без предупреждающих этологически значимых признаков угрозы, животное атакует партнера или провоцирующий объект. При этом поза подчинения и покорности у партнера не сдерживает атаки агрессора. Однако, реализация избегания в стресс-ситуации не нарушается.

#### Значение модуляции эмоционального напряжения для реакции целенаправленного поведения в стресс-ситуации

Как было детально показано нами ранее, транквилизаторы в определенном диапазоне доз устраняют или ослабляют эмоциональное напряжение, обусловленное авersiveм воздействием



ствием (А. В. Вальдман с соавт., 1976; М. М. Козловская, Е. Б. Каткова, 1975). Однако спектр эмоциональной реактивности животных на фоне действия разных препаратов изменяется неоднозначно. При оценке возможности использования препаратов с целью фармакологической регуляции адаптивного поведения в эмоционально-стрессовой ситуации, важным является сопоставление их действия на различные психофизиологические составляющие целенаправленного поведенческого акта. Данные такого характера, полученные в наших экспериментах, представлены в табл. 3, где сопоставлена принципиальная направленность действия различных транквилизаторов на реализацию поведения избегания стресс-ситуации у животных с исходно высоким уровнем тревоги и страха (коты II типа).

Лоразепам в небольших дозах (0,05—0,1 мг/кг) устранял чрезмерное эмоциональное напряжение и страх, парализующий активность животного. Не нарушая адекватности оценки ситуации, резко активировал поведение, направленное на избегание стресс-ситуации. Особенно интенсивно повышалась активность животного при появлении зоосоциального препятствия. Не испытывая страха перед партнером, экспериментальное животное бросается к выходу, совершает агрессивное нападение на партнера и реализует поведение избегания. Поведение его в стресс-ситуации становится похожим на поведение кота III типа. Сходным эффектом обладали диазепам (1—2 мг/кг) и тазепам (2—3 мг/кг) (табл. 3). Деметрин (празепам) (2,5—3 мг/кг) оказывал более слабое активирующее действие и не усиливал агрессивности. Нозепам (1,8—3 мг/кг), феназепам (0,2—0,25 мг/кг), грандаксин (17—20 мг/кг) не усиливали агрессивных тенденций в поведении животного, обладали слабым активирующим эффектом, снижали инициативность. Однако, реализация поведения избегания стресс-ситуации на фоне антифобических доз препаратов осуществлялось более адекватно. Оценка ситуации, выбор и реализация плана поведения улучшались. Общее время, потраченное на высвобождение могло возрасти в связи с усилением пассивности, уменьшением двигательной активности. Мебикар и никотинат лития, как видно из табл. 3, достаточно полно устраняли эмоциональное напряжение, улучшали оценку ситуации, активировали поведение избегания. Агрессивность животных не усиливалась, тем не менее групповой статус экспериментального кота повышался (зооресоциализирующее действие). Партнер, сидящий перед открытым выходом, дифференцировал это дистантно (по этологически значимым признакам) и не препятствовал более проходу экспериментального кота в безопасный отсек камеры. На фоне действия этих препаратов поведение животных приближалось к поведению котов I типа I подгруппы.

Метамизил, обладая глубоким транквилизирующим действием (0,5—1 мг/кг), резко нарушал адекватность поведения, оценку



Таблица 3

Основная направленность эффекта транквилизаторов на поведение животных в стресс-ситуации

Название препарата	Доза в мг/кг	Эмоциональное напряжение	Адекватность оценки ситуации	Скорость принятия решения	Активный выбор пути избегания	Способность к преодолению препятствий	Общее время реализации избегания	Развитие агрессивности	Развитие пассивности	Усиление инициативности
Лоразепам	0,1	↓↓↓	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓	↑	↓	↑↑
Диазепам	2	↓↓↓	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↑
Тазепам	3	↓↓↓	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↑
Нозепам	2	↓↓↓	↑	↑	○↑	○↑	○	↓	↑	○
Феназепам	0,2	↓	○↑	↓	↑	↑	○	↓	↑	↓
Деметрин	3	↓	↑	↑	↑	↑	○	↓	○	○
Грандаксин	20	↓	↑	○	○↑	↑	○	↓	↑	↓
Нитразепам	3	↓	↓	↓	↓	↓	○↑	○	↑	↓
Мебикар	60	↓↓↓	↑	↑○	↑	↑	○↑	↓	↑	○↓
Никотинат лития	25	↓↓↓	↑	↑	↑	↑	○↑	↓	↓	○
Метамизил	1	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓	↓	↓↓↓	↓	↑↑	↓↓↓
Темпидон	13	↓	↓	○↑	○↑	↑	○	↑	○↑	○
Эльроквил	25	↓	○	○	↓	↓	↓	↑	↑	↓

Примечание: ↑, ↑↑ — появление или усиление, ↓, ↓↓, ↓↓↓ — нарастающее ослабление выраженности признака, О — отсутствие влияния.

ситуации, усиливал пассивность поведения. Реализация плана избегания нарушалась полностью. Темпидон\* оказывал более слабое транквилизующее действие, а в дозах, снижающих состояние страха (10—13 мг/кг), нарушал адекватность оценки ситуации, активный выбор и реализацию избегания. Эльроквил\*\* (15—30 мг/кг), транквилизатор из группы фенотиазина, оказался малоэффективным.

Модулирующее влияние транквилизующих средств на эмоциональное состояние и поведение животных в стресс-ситуации было определенным образом связано с особенностями эмоционально-поведенческого статуса особи. В табл. 4 на примере действия одного из препаратов группы бензодиазепина (грандаксин\*\*\*) показан эффект транквилизующих доз на реализа-

\* — темпидон — центральный Н-холинолитик (НРБ);  
 \*\* — эльроквил — производное фенотиазина (ГДР);  
 \*\*\* — грандаксин (ВНР).



Характер действия транквилизирующих доз грандаксина на реализацию поведения избегания стресс-ситуации животных разных типов

Регистрируемые показатели	На фоне грандаксина в дозе 13–17 мг/кг	
	Коты II типа	Коты I типа (1 и 2 подгруппы)
Эмоциональное напряжение	Уменьшается (устраняется ступор, уменьшаются страх, тревога)	Подавляется (развивается индифферентность)
Начало реализации поведения избегания	Ускоряется	Замедляется
Активный выбор пути избегания	Появляется	Затрудняется, возникают повторы начала действия без завершения
Способность к преодолению биологического препятствия	Появляется	Сохраниается, но реализуется при усилении раздражения
Общее время реакции избегания	Сокращается	Возрастает
Способы реализации поведения избегания	Активный (прыжок через одно из отверстий)	Преимущественно пассивные (укрыwanie на островке безопасности, принятие позы, уменьшающей аверсивность стимуляции)

цию поведения избегания аверсивного электрокожного раздражения животных двух крайних типов. У котов II типа с исходно высоким уровнем тревожности чрезмерно высокий уровень эмоционального напряжения нарушал ориентацию животного в стресс-ситуации и реализацию поведения избегания. На фоне снижения эмоционального напряжения, вследствие антифобического действия препарата, развивалась более адекватная форма поведения, приводившая к быстрой реализации избегания. Ступорозное, кататоническое состояние, сковывавшее активность животного, устранялось. При открывании любого выхода кот легко ориентируется, находит его и выпрыгивает в безопасный отсек камеры. Однако, несмотря на ускорение начала действия (4–6 с) осуществление самого плана поведения освобождения с увеличением дозы может затягиваться на 25–40 с. Животное переходит к пассивной форме избавления от аверсивного воздействия — опрокидывается на бок, не касается пола лапами. У котов I типа на фоне грандаксина эмоциональное возбуждение, необходимое для быстрой и активной реализации поведения избегания, устраняется полностью. Это затрудняет выполнение целенаправленной деятельности и реализацию поведения. Общее время реализации избегания возрастает в 10–20 раз. С увеличением дозы (17–25 мг/кг) пассивность увеличивается, возник-



кает гиперэмоциональность, отказ от активного выбора пути избегания. Наиболее эффективным оказалось применение данного препарата у животных I типа 3 подгруппы. По своему исходному эмоционально-поведенческому статусу и поведению в стресс-ситуации они занимают как бы промежуточное положение. В эмоционально-стрессовой ситуации у них появляется паническая форма поведения, гипермоторика, на фоне сильного эмоционального напряжения. Грандаксин (17 мг/кг) предупреждал у этих животных развитие панической активности, хотя и не устранял полностью эмоционального возбуждения. Это создавало оптимальные условия для реализации поведения избегания (табл. 5). Как видно из табл. 5 на фоне препарата животные практически сразу реализуют поведение избегания, что отражает быстроту оценки ситуации, адекватность выбора, скорость реализации плана активных действий.

Таблица 5

Влияние грандаксина на реализацию целенаправленного поведения избегания стресс-ситуации у кота I типа 3 подгруппы

Регистрируемые показатели		Основные проявления	До препарата	Грандаксин (мг/кг)		
				17	25	34
Эмоциональное поведение животного в опасном отсеке камеры	Моторное беспокойство (паническая форма поведения)	Резкое вскакивание	4	14	—	—
		Метущиеся движения	5	15	—	—
		Прыжки	10	—	—	—
		Попытки повиснуть на стене	25	—	—	—
	Эмоциональное напряжение	Попытки забиться в угол	17	—	—	—
		Тревога	+	±	—	—
		Страх (активная форма)	+	—	—	—
		Паничность	+	—	—	—
Поведение избегания стресс-ситуации	Активный выбор пути избегания		—	+	+	—
	Открывание дверцы		—	±	±	—
	Проскакивание мимо партнера-лидера		—	±	—	—
	Общее время реализации поведения избегания		—	4	14	—

Примечание: цифры в графах — латентные периоды в с.

Таким образом эмоционально-стрессовые состояния, повышающие уровень эмоционального напряжения, могут принципиально изменять формирование плана поведения, принятия решения о выполнении той или иной программы нестереотипизированного целенаправленного действия. При этом первостепенное значение, определяющее результативность поведения, имеет



характер индивидуальной эмоционально-поведенческой реактивности. В модельных опытах на животных выявлено различное влияние эмоционального напряжения на реализацию отдельных компонентов (латенция начала активных действий, активный выбор, реализация плана поведения, преодоление препятствий и др.) поведения избегания стрессогенной ситуации животными с различными типологическими свойствами. Выявлено также различие эффекта транквилизирующих средств на структуру поведенческой реакции и результативность целенаправленной деятельности. Использование транквилизаторов с целью регуляции эмоционально-психической деятельности в стрессогенной ситуации должно быть индивидуализировано и проводиться как с учетом особенностей индивидуального спектра психотропной активности препарата, так и характера реагирования индивидуума в стресс-ситуации.

#### КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ЭМОЦИОНАЛЬНО-СТРЕССОВУЮ ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ

Е. Б. КАТКОВА

Эмоционально-аффективные реакции, вызванные электростимуляцией глубоких структур мозга, широко используются в качестве модели для сравнительного изучения активности психотропных средств (М. М. Козловская, А. В. Вальдман, 1963; Л. Х. Алликметс, 1972). Возникающая поведенческая реакция в известной степени произвольно трактуется некоторыми исследователями как то или иное эмоциональное состояние, основываясь на характере отдельных эмоционально-выразительных и двигательных проявлений (Ю. В. Буров, 1970; Э. Э. Звартау, 1974). Однако, данные фармакологических экспериментов не позволяют достаточно полно количественно оценить эффективность отдельных препаратов в условиях воздействия на эмоциональное поведение животных такого сильного стрессового фактора, каким является электростимуляция эмоциогенных структур мозга.

В настоящем исследовании использовался комплексный подход к количественному анализу действия нейрорептиков и транквилизаторов на эмоционально-стрессовую поведенческую реакцию, вызванную активацией негативно-подкрепляющих зон гипоталамуса. Собственно психотропный эффект препаратов оценивался с учетом типа эмоционально-поведенческого статуса животных.

#### Анализ структуры эмоционально-стрессовой аффективной реакции

Эмоционально-стрессовое аффективное состояние воспроизводилось путем прямой электрической стимуляции эмоционально-негативных («наказующих») зон гипоталамуса. Возникающая



при этом реакция имела координированный, целенаправленный характер, внешне напоминала естественное аффективное поведение животного в ответ на сильное эмоционально значимое (стрессовое) воздействие и всегда сопровождалась эмоциональным последствием. Сам «аффект» характеризовался двигательным возбуждением (смена поз, ходьба по камере, побег), эмоционально-выразительными проявлениями, голосовыми и вегетативными реакциями. При детальном исследовании аффективного поведения были выявлены нарушения адекватности реагирования животных на афферентные воздействия, ситуационные и зоосоциальные факторы, а также блуждающий, не следящий за реальными движущимися объектами взгляд. Количественный учет всех проявлений аффективной реакции производился в баллах по градуированным шкалам (табл. 1).

Анализ структуры вызванной эмоционально-стрессовой аффективной реакцией был осуществлен посредством выявления корреляционных связей между отдельными ее проявлениями. Материалом для корреляционного анализа явились данные 30 контрольных опытов на 19 животных (23 точки электростимуляции). Прежде всего создавался вариационный ряд значений выраженности каждого проявления реакции в баллах. Затем все проявления сравнивались между собой попарно и для каждой пары определялся коэффициент корреляции. Корреляционный анализ производился по стандартной программе на ЭВМ М-6000 (табл. 2). Высокая взаимосвязь выявлена между эмоционально-выразительными и вегетативными проявлениями реакции (0,857). Эмоционально-выразительные проявления в значительной степени коррелируют также с побегом и голосовыми реакциями (0,641 и 0,695), которые, в свою очередь, достоверно взаимосвязаны между собой (0,432) и с вегетативным сопровождением «аффекта» (0,614 и 0,658). Полученные данные свидетельствуют о принадлежности побега, голосовых и вегетативных проявлений к комплексу эмоционального выражения аффективной реакции описанного типа. Элементы нарушения адекватности поведения в период «аффекта» показали значительную корреляцию с побегом, голосовыми, эмоционально-выразительными и вегетативными проявлениями (0,649; 0,629; 0,501 и 0,546, соответственно), а также с латентным периодом реакции (0,616).

Таким образом, исследование структуры эмоционально-стрессовой аффективной реакции, вызванной электростимуляцией негативных зон гипоталамуса, выявило наличие стойких корреляционных связей между отдельными проявлениями «аффекта», их силу и направленность. Анализ показал, что данная реакция имеет целостный, близкий к истинному характер и может служить достаточно адекватной моделью аффективного состояния в ответ на сильное эмоционально-стрессовое воздействие.



Таблица 1

Шкалы оценки отдельных проявлений эмоционально-стрессовой аффективной реакции,  
вызванной электростимуляцией гипоталамуса

Оценка в баллах	Проявления реакции				
	Латентный период и перио- ды движений на месте, ходь- бы, побега (продолжи- тельность в с)	Голосовые реакции	Эмоционально-выразитель- ные проявления	Вегетативные реакции	Нарушения адекватности поведения
1	0—5	Урчание, шипение одно- кратные	Эмоционально - вырази- тельные движения ушей	Тахипноэ	Отсутствие или устране- ние реакции на пищу
2	6—10	Урчание длительное, по- вторное	Эмоционально - вырази- тельные движения хвостом	Мидриаз	Отсутствие или устране- ние реакции на аффе- рентные стимулы или неадекватная чрезмер- ная реакция
3	11—15	Шипение повторное	Выразительная мимика, выгибание спины или приседание к полу	Пилоэрекция на хвосте	Отсутствие или устране- ние реакции на воз- можность выхода из камеры
4	16—20	Разнообразные голосо- вые реакции на прово- кацию (замах)	Замах лапой, нападение, укусы на провокацию	Пилоэрекция общая	Фиксация взгляда, или взгляд блуждает, не следит за реальными объектами
5	>20	Максимально выражен- ные непрерывные голо- совые реакции (спон- танные и на провока- цию)	Нападения, удары, укусы спонтанные	Уринация, саливация	Нарушение оценки си- туации при перемеще- нии по камере (не отграничивает терри- тории, натывается на предметы и животных)



Коэффициент корреляции между отдельными проявлениями аффективной реакции, вызванной электростимуляцией гипоталамуса

	Латентный период	Движения на месте	Ходьба по камере	Побег	Голосовые реакции	Эмоционально-выразительные проявления	Вегетативные проявления	Нарушения адекватности поведения
Латентный период	—	—0,111	—0,063	—0,409**	—0,435**	—0,448**	—0,361**	—0,616*
Движение на месте	—0,111	—	—0,847*	—0,226	0,069	—0,203	—0,174	—0,176
Ходьба	—0,063	—0,847*	—	0,036	0,073	—0,072	0,045	0,155
Побег	—0,409**	—0,226	0,036	—	0,432**	0,641*	0,614*	0,649*
Голосовые реакции	—0,435**	0,069	0,073	0,432**	—	0,696*	0,659*	0,629*
Эмоционально - выразительные проявления	—0,448**	—0,203	—0,072	0,641*	0,695*	—	0,857*	0,501*
Вегетативные проявления	—0,361**	—0,174	0,045	0,614*	0,658*	0,857*	—	0,546*
Нарушения адекватности поведения	—0,616*	—0,176	0,155	0,649*	0,629*	0,501**	0,546**	—

Примечание: \* — коэффициент корреляции достоверен при  $P < 0,01$ ; \*\* —  $P < 0,05$ .

Колич

Сравнительная модель на моделировании, вызванной явилась качеством (Е. Б. Катков) ное возбуждение больших доз дение животного аминазина, эри зовался выр ориентировочн спектра полоз лась адекватн живающий кс ситуации и зс суммарны ционально-аф представляемы устраняли дви зин проявил

Изменение отд

Проявления реакции

Латентный период, движения на месте, ходьба по камере, побег, голосовые реакции, эмоционально-выразительные проявления, вегетативные проявления, нарушения адекватности поведения

При исследовании в багтах; \* — изм 6 Зак. 2265



## Количественная оценка антиаффективного действия нейролептиков

Сравнительное исследование эффективности 5 нейролептиков на модели эмоционально-стрессового аффективного состояния, вызванного стимуляцией негативных зон гипотоламуса выявило качественные различия в действии отдельных препаратов (Е. Б. Каткова, 1975). Все нейролептики устраняли психомоторное возбуждение в период аффективной реакции в достаточно больших дозах, изменяющих спонтанное эмоциональное поведение животных. Собственно психотропный эффект этих доз аминазина, этаперазина, мажептила и галоперидола характеризовался выраженным седативным действием — ослаблением ориентировочных реакций, двигательной активности, сужением спектра положительных эмоций. При этом значительно нарушалась адекватность поведения животных. У лепонекса затормаживающий компонент был менее выражен, влияние на оценку ситуации и зоосоциальное поведение было незначительным.

Суммарные данные изменения отдельных проявлений эмоционально-аффективной реакции под влиянием нейролептиков представлены в табл. 3. Аминазин и этаперазин наиболее полно устраняли двигательное возбуждение (ходьбу, побег). Этаперазин проявил большую, чем аминазин, активность в отношении

Таблица 3

Изменение отдельных проявлений эмоционально-стрессовой аффективной реакции под влиянием нейролептиков

Проявления реакции	Аминазин		Этаперазин		Мажептил		Галоперидол		Лепонекс	
	контроль	5-6 мг/кг	контроль	4-5 мг/кг	контроль	6-9 мг/кг	контроль	2-3 мг/кг	контроль	6-9 мг/кг
Латентный период	1,2	3,4*	1,1	4,0*	1,4	4,4*	1,4	4,3*	1,1	3,8*
Движения на месте	3,0	2,0	2,0	1,6	3,1	1,0*	1,8	1,3	2,6	2,0
Ходьба по камере	2,2	0*	2,7	0*	2,1	0,2*	3,2	0,5*	2,5	0,4*
Побег	0,6	0*	0,7	0*	0,5	0*	0,5	0*	0,6	0*
Голосовые реакции	3,2	1,4*	2,7	1,0*	2,8	1,2*	2,0	0,7*	2,8	1,6*
Эмоционально-выразительные проявления	3,5	1,8*	3,7	1,2*	3,4	1,0*	3,2	0,3*	3,4	1,4*
Вегетативные проявления	4,2	3,0*	3,8	1,6*	3,8	2,0*	3,8	1,3*	3,8	1,8*
Нарушение адекватности поведения	4,4	3,2	4,3	3,2	4,2	3,0*	4,2	3,0*	4,4	0,6*

Примечание: цифры — среднее значение выраженности проявления в баллах; \* — изменение достоверно по сравнению с контролем по критерию  $t$  Стьюдента при  $P < 0,05$ .



эмоционально-выразительных и вегетативных проявлений реакции. Мажептил и, особенно, галоперидол избирательно угнетали эмоционально-выразительные проявления. Лепонекс, действуя аналогично другим нейролептикам на психомоторное возбуждение, вместе с тем значительно уменьшал элементы нарушения адекватности поведения: у животных устранялась фиксация взгляда, сохранялась правильная реакция на ситуационные и зоосоциальные воздействия. Таким образом, сравнительное исследование эффективности ряда нейролептиков на модели эмоционально-стрессовой аффективной реакции, вызванной электро-стимуляцией негативных зон гипоталамуса, выявило качественные и количественные различия в действии препаратов. Наиболее избирательным действием обладал лепонекс. Антиаффективное действие других нейролептиков в значительной степени было связано с их собственно психотропной активностью.

### Анализ структуры эмоционального поведения животного

Изучение индивидуальных особенностей эмоционального поведения животных позволило разделить их на два основных типа: I тип — поведенчески активные с полноценным эмоциональным спектром; II тип — поведенчески пассивные с преобладанием в эмоциональном спектре тревоги. Внутри каждого типа выделены 3 подгруппы, более детально отражающие индивидуальные особенности эмоционального поведенческого статуса. Количественная оценка выраженности отдельных проявлений индивидуального и зоосоциального эмоционального поведения производилась в баллах (М. М. Козловская, 1975). С помощью корреляционного анализа, помимо общих поведенческих закономерностей, для каждого типа животных был выявлен свой специфический комплекс взаимосвязей между отдельными проявлениями эмоционального поведения (табл. 4 и 5). Корреляционные связи в этих комплексах различались своей силой и направленностью. Для поведения животных I типа характерна высокая прямая взаимосвязь положительных эмоций с доброжелательностью (0,839) и обратная с конфликтностью (—0,445). Ярость имеет положительную корреляцию с тревогой и отрицательную с положительными эмоциями. Страх находится в обратной взаимосвязи с доброжелательностью. В эмоциональном поведении животных II типа описанные коэффициенты корреляции имеют противоположный знак. Существенно, что у этих животных положительные эмоции не имеют корреляции с доброжелательностью, в то время как с конфликтностью и яростью прямо взаимосвязаны.

Кроме парной корреляции определялся совокупный (или общий) коэффициент взаимосвязи трех сопряженных признаков и парциальные коэффициенты корреляции, вычисляемые при исключении влияния (стабилизации) третьего признака на ха-

Ярость	Страх	Тревога	Положитель-	Состоя-	Доброжела-	Конфликт-	Двигатель-	Ориентировоч-
--------	-------	---------	-------------	---------	------------	-----------	------------	---------------



Коэффициенты корреляции между эмоционально-поведенческими проявлениями спонтанного поведения животных I типа (20 котов)

	Ярость	Страх	Тревога	Положительные эмоции	Охота	Доброжелательность	Конфликтность	Двигательная активность	Ориентировочная реакция
Ярость	—	—0,111	0,261	—0,385	0,131	—0,683**	0,977**	—0,168	0,350
Страх	—0,111	—	0,753**	—0,390	—0,072	—0,249	—0,151	0,025	0,373
Тревога	0,261	0,753**	—	—0,157	—0,238	—0,052	—0,327	0,379	0,567**
Положительные эмоции	—0,385	—0,390	—0,157	—	0,511*	0,839**	—0,445*	0,397	—0,388
Охота	—0,131	—0,072	—0,238	0,511*	—	0,098	0,125	0,241	—0,147
Доброжелательность	—0,683**	—0,249	—0,052	0,839**	0,098	—	—0,711**	0,365	—0,446*
Конфликтность	0,977**	—0,151	—0,327	—0,445*	0,125	—0,711**	—	0,235	0,301
Двигательная активность	—0,168	0,025	0,379	0,397	0,241	0,365	0,235	—	0,495*
Ориентировочная реакция	0,350	0,373	0,567**	—0,388	—0,147	—0,446*	0,301	0,495	—



Коэффициенты корреляции между эмоционально-поведенческими проявлениями спонтанного поведения животных II типа (20 котов)

	Ярость	Страх	Тревога	Положительные эмоции	Охота	Доброжелательность	Конфликтность	Двигательная активность	Ориентировочная реакция
Ярость	—	—0,447*	—0,478*	0,287	0,542*	—0,736**	0,957**	0,274	—0,039
Страх	—0,447*	—	0,935**	—0,170	—0,401	0,459*	—0,334	0,041	0,595**
Тревога	—0,478*	0,935**	—	—0,249	—0,431	0,436	—0,390	0,045	0,631**
Положительные эмоции	0,287	—0,170	—0,249	—	0,683**	—0,027	0,442	0,448*	—0,106
Охота	0,542*	—0,401	—0,431	0,683**	—	—0,264	0,568**	0,447*	0,063
Доброжелательность	—0,736**	0,459*	0,436	—0,027	—0,264	—	—0,690**	—0,033	0,134
Конфликтность	0,957**	—0,334	—0,390	0,442	0,568**	—0,690**	—	0,245	0,015
Двигательная активность	0,274	0,041	0,045	0,448*	0,447*	—0,033	0,245	—	0,449*
Ориентировочная реакция	—0,039	0,595**	0,631**	—0,106	0,063	0,134	0,015	0,449*	—

Примечание: обозначения те же, что и в таблице 4.

Сравнительный анализ поведения животных I и II типов. Суммарные показатели эмоционально-поведенческих проявлений, характеризующие животных II типа, не наблюдаются. Пороговая стимуляция отчетливо выражена в виде страха, ориентировочной реакции, двигательной активности, агрессивных и связующих звеньев. Одно из животных II типа не наблюдает. Характер связи между отрицательными эмоциями в структуре поведения, что компенсирует в ипсилатеральной области ряда факторов распада ряда факторов, свойственных той же ярости, в связи с тем, что стабильная реакция имеет стойкую связь с тревогой I типа. Достоверно, в то время, когда уменьшается степень эмоциональных проявлений, положительные связи. Таким образом, качественные показатели поведения животных II типа не наблюдаются. Пороговая стимуляция отчетливо выражена в виде страха, ориентировочной реакции, двигательной активности, агрессивных и связующих звеньев. Одно из животных II типа не наблюдает.



рактер связи между исследуемыми двумя факторами (Г. Ф. Лактин, 1973). Наибольший интерес представляет выяснение роли отрицательных (тревога) и положительных (удовольствие) эмоций в структуре поведения животных I и II типа. Анализ показал, что комплекс статистически значимых корреляций, присущий поведению животных II типа, существенно зависит от преобладания в их эмоциональном состоянии тревоги. Стабилизация фактора тревоги приводит к изменению направленности или распаду ряда корреляций, а также к возникновению новых связей, свойственных поведению животных I типа. Следует отметить тот факт, что на положительную направленность взаимосвязи ярости, конфликтности и удовольствия у котов II типа стабилизация тревоги не влияет, т. е. эти связи по-видимому имеют стойкую психофизиологическую основу. Устранение влияния тревоги в спектре эмоционального поведения животных I типа достоверно не изменяет существующие корреляционные связи, в то время как стабилизация положительных эмоций уменьшает степень взаимосвязи между эмоционально-поведенческими проявлениями. В структуре поведения котов II типа положительные эмоции не влияют на характер корреляционных связей. Таким образом, проведенный анализ показал принципиальные, качественные различия в структуре эмоционального поведения животных разных типологических групп.

Пороговая стимуляция «негативных зон» гипоталамуса оказывала отчетливое влияние на поведение животных. После прекращения раздражения у котов наблюдалось усиление тревоги, страха, ориентировочной реакции, реже ярости, уменьшалась двигательная активность. Положительные эмоции и активные зоосоциальные взаимодействия угнетались. Основной причиной и связующим звеном всех изменений в эмоциональном поведении животных является негативность электростимуляции. При однократной активации эмоционально-негативных зон гипоталамуса существенных различий в структуре поведения котов I и II типа не наблюдалось.

#### **Сравнительное изучение влияния бензодиазепиновых транквилизаторов в условиях эмоционального стресса**

Сопоставление действия транквилизаторов на поведение животных I и II типа при однократном стрессорном воздействии эмоционально-негативной стимуляции гипоталамуса выявило существенные качественные различия в развитии транквилизирующего и собственно психотропного эффекта отдельных соединений. Детальное описание особенностей спектра индивидуальной эмоциотропной активности каждого препарата в широком диапазоне доз дано в статье М. М. Козловской, Е. Б. Катковой (1975). Суммарные данные влияния бензодиазепинов на спонтанное поведение животных в дозах, устраняющих стрессовое



влияние негативной стимуляции гипоталамуса представлены в табл. 6.

Антистрессовый эффект бензодиазепинов прежде всего связан с их угнетающим влиянием на «наказующие» свойства центральной стимуляции (Э. Э. Звартау, 1975). Достаточно полное устранение стрессового влияния эмоционально-негативной электростимуляции гипоталамуса наблюдалось при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов в дозах, снижающих негативность до 0,5—1 балла. Антистрессовое действие препараты оказывали в дозах, несколько превышающих транквилизирующие, но не вызывающих еще резкой седации и нарушения адекватности поведения. По степени угнетения негативности электростимуляции в этих дозах препараты расположились следующим образом: 1) лоразепам и диазепам; 2) хлордиазепоксид; 3) оксазепам; 4) феназепам и нитразепам.

Показано, что бензодиазепины могут оказывать антистрессовое действие за счет активации системы «награды» (Н. А. Паткина, 1975). Выявленные различия в эффекте препаратов на положительные эмоции у животных I и II типа могут быть связаны с особенностями структуры их эмоционального поведения. Корреляционный анализ показал, что стабилизация положительных эмоций в поведении котов II типа существенно не влияет на специфические корреляционные связи, т. е. у этой группы животных в отличие от котов I типа система положительного подкрепления имеет исходно низкую активность. На фоне действия бензодиазепинов у животных II типа происходит только восстановление проявлений удовольствия до нормального уровня за счет угнетения негативных свойств стимуляции гипоталамуса. У котов I типа усиление проявлений удовольствия происходит в результате прямой активации системы «награды», так как по данным корреляционного анализа, устранение влияния тревоги само по себе не отражается на специфическом комплексе корреляционных связей.

Наибольшую активацию проявлений удовольствия (до эйфории) вызывал диазепам у животных I типа. Лоразепам, хлордиазепоксид и оксазепам в меньшей степени усиливали положительные эмоции, а нитразепам и феназепам в антистрессовых дозах не изменяли или даже уменьшали проявления удовольствия у этих котов. На фоне действия всех бензодиазепиновых транквилизаторов у животных II типа проявления положительных эмоций достигали 1,5—2 баллов, что соответствовало их исходной выраженности у котов I типа.

Полученные данные свидетельствуют о том, что действие бензодиазепиновых транквилизаторов в условиях эмоционального стресса во многом зависит от типа эмоционально-поведенческого статуса животных. Так, диазепам оказывает наиболее оптимальное антистрессовое действие у котов исходно тревожных, пассивных. Хлордиазепоксид и лоразепам одинаково эф-

Таблица 6  
Влияние транквилизаторов бензодиазепинового ряда на спектр эмоционального поведения животных в дозах, устраняющих стрессовое влияние эмоционально-негативной стимуляции гипоталамуса

Тип животных	Хлордиазепоксид	Диазепам	Оксазепам		Нитразепам		Лоразепам		Феназепам	
			К	4—6 мг/кг	К	4—6 мг/кг	К	0,25—0,3	К	0,25—0,3



Таблица 6

Влияние транквилизаторов бензодиазепинового ряда на спектр эмоционального поведения животных в дозах, устраняющих стрессовое влияние эмоционально-негативной стимуляции гипоталамуса

	Тип живот-ных	Хлордiaz-епоксид		Диазепам		Оксазепам		Нитра-зепам		Лоразепам		Феназепам	
		K	8-9 мг/кг	K	2,5-3 мг/кг	K	4-6 мг/кг	K	4-6 мг/кг	K	0,25-0,3	K	0,25-0,3
Ярость	I	1,5	1,0	1,0	0,3*	1,5	0,5*	1,3	0,8	1,0	1,2	1,2	0,3*
	II	1,1	1,0	1,3	1,2	0,5	0,5	0,7	0,5	0,9	0,5	1,0	1,0
Страх	I	0,9	0*	0,8	0*	1,2	0*	0,8	0*	1,0	0*	1,3	0*
	II	2,4	0,5*	2,5	0*	2,5	0,6*	2,3	0,8*	1,9	0*	2,5	0,5*
Тревога	I	1,0	0*	1,0	0*	1,5	0*	1,2	0*	1,3	0*	1,0	0*
	II	2,4	0,5*	2,7	0,5*	2,6	0,8*	2,5	1,0*	2,3	0*	2,7	0,5*
Негативность	I	2,8	0,5*	3,0	0,5*	3,0	0,5*	3,3	1,0*	3,0	0,5*	2,7	0,8*
	II	3,3	0,7*	3,2	0,5*	3,3	1,3*	3,0	1,2*	3,0	0,5*	3,0	1,0*
Любопытство	I	2,0	0,5*	2,5	1,5*	1,7	2,0	2,3	0,7	2,0	1,2*	2,5	0,5*
	II	1,0	0,7	1,3	1,3	1,0	1,3	1,5	0,3*	1,8	1,0*	1,3	0,5*
Удовольствие	I	1,6	2,5*	2,0	3,5*	1,3	2,0	2,0	1,5	1,3	2,5*	1,5	1,5
	II	0,8	1,8*	0,7	2,0*	1,0	1,3	1,0	1,3	0,8	2,0*	0,5	1,5*
Игра	I	1,0	1,0	1,0	0,5	1,3	1,0	1,0	0*	0,8	0*	1,0	0*
	II	0,3	0,7	0	0,5	0	0,8*	0	0	0,5	0*	0,3	0
Охота	I	1,3	1,0	2,0	1,0*	2,0	2,0	2,7	0,7*	1,8	1,0*	2,0	0,5*
	II	0,8	1,3	0,5	0,7	0,5	1,2	0,7	0,3	1,1	1,0	0,7	0,5
Доброжела-тельность	I	1,0	2,0*	1,5	3,0*	1,0	1,3	0,8	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0
	II	0,8	1,5*	0,7	1,5*	1,0	1,6	1,0	1,0	0,9	1,5	0,7	0,7
Конфликтность	I	2,0	1,2*	1,5	0,6	1,7	1,0	2,0	0,7*	1,5	1,7	1,2	0,5
	II	1,5	1,3	2,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,7	1,4	0,5*	1,2	1,0
Адекватность	I	0,8	2,0*	0,5	2,0*	0,7	2,0*	0,7	2,5*	0,5	2,0*	0,7	2,5*
	II	1,0	2,0*	1,0	1,5	1,0	1,5	1,0	2,0*	1,0	1,8*	1,0	2,0*
Двигательная активность	I	2,4	1,0*	2,4	2,0	2,3	3,3*	2,3	1,3*	2,4	1,3*	2,0	1,2*
	II	1,8	1,3	2,0	2,3	2,2	2,2	2,3	1,8	2,0	1,8	2,2	1,2*
Ориенти-ровочная реакция	I	2,4	1,0*	2,1	1,3*	2,3	2,0	2,3	0,8*	2,2	1,6	2,1	1,3*
	II	2,6	1,3*	2,3	1,8	2,2	1,8	2,5	1,3*	2,3	2,0	2,3	1,2*

Примечание: цифры — среднее значение выраженности проявления в баллах; \* — изменение достоверно по критерию  $t$  Стьюдента при  $P < 0,05$ ; K — контроль.



фективны у всех животных, однако, у хлордиазепоксида более выражено психоседативное действие. Оксазепам в антистрессовых дозах вызывает чрезмерную активацию поведения котлов I типа и менее глубокий антистрессовый эффект у животных II типа (при увеличении дозы нарастают побочные эффекты препарата). В действии нитразепама и феназепама преобладает седативный эффект. Выявленные особенности антистрессового действия бензодиазепинов необходимо учитывать при определении показаний для применения отдельных препаратов.

### НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

В. П. ПОШИВАЛОВ

Среди различных по природе стрессорных факторов психосоциальный стресс (ПСС) занимает особое место как основной источник эмоционального напряжения в популяциях и как фактор популяционных преобразований (Christian, Davis, 1964). Определенная часть популяции реагирует на действие ПСС возникновением длительного психологического напряжения, которое ведет к образованию патологической системы поведения и способствует удержанию и развитию патологического состояния. Психологические стрессоры представляют особую группу факторов, связанных именно с различными формами внутривидового взаимодействия в сообществах, с нахождением в видотипичном информационном биологическом поле (Н. П. Наумов, 1973) или с длительным отсутствием видотипичного взаимодействия (поля). В связи с этим имеется две принципиальные возможности моделирования ПСС реакции у животных: 1) создание лабораторной сверхпопуляции высокой плотности, в которой стресс будет выступать регулятором численности, 2) создание условий полной внутривидовой изоляции особи на длительный срок.

Длительная социальная изоляция животных, использовавшаяся в настоящей работе, может служить в качестве адекватного приема (экспериментальной модели) для изучения динамики развития и особенностей поведенческих последствий эмоционального стресса, связанного с дефицитом внутривидового общения (А. В. Вальдман с соавт., 1973; А. В. Вальдман, 1975; В. П. Пошивалов, 1975; Banerjee, 1972; Valzelli, 1973). Целью работы было: 1) разработка системы компьютерного анализа поведения на основе видотипичного подхода к оценке патологических поведенческих последствий ПСС изоляции, 2) анализ эффективности экспериментальной терапии патологических последствий ПСС этологическим методом, разработка фармако-



этологических эталонов для представителей некоторых групп психотропных средств, 3) нейрофармакологический анализ синдрома изоляции и изучение функциональной роли моноаминергических систем в реализации нормализующего (ресоциализирующего) эффекта у психотропных средств различных групп.

### Моделирование и анализ патологических поведенческих последствий социальной изоляции

Понятие «патологическое поведение» в применении к животным требует уточнения, так как априорные представления не всегда адекватны. Например, несомненно патологическое поведение людей — каннибализм, гомосексуальные реакции, копрофагия (человек с нормальной психикой не может их симулировать) являются в определенных условиях видотипичными, нормальными для грызунов. Следовательно, в основу решения о патологичности определенной формы поведения, возникающей в условиях *ПСС* должен быть положен видотипичный (этологический) подход. Общее число возможных поведенческих единиц у животных ограничено, поэтому справедливо предположить, что признаками патологии поведения у животных могут быть не только изменения выражения отдельных поведенческих актов, но и более сложные явления: 1) изменение взаимосвязи и последовательности актов и поз (программы поведения), 2) изменение направленности поведенческих актов, 3) изменение лабильности поведения, адекватности ситуационного реагирования.

Учитывая нестандартность любого организма и вероятностный характер его поведения можно полагать, что математическое описание поведения и его элементов будет также вероятностным. Применение вычислительной техники для анализа поведения, возникающего в условиях *ПСС*, является необходимым и отличает настоящее исследование от выполненных ранее работ. В опытах использовались белые мыши-самцы. Животные помещались в одиночные клетки малого размера. Вода и пища предоставлялись в избытке. Мыши содержались в изоляции от 6 до 24 недель. В работе учитывались индивидуально-типологические характеристики животных — для опытов отбирались только агрессивные после изоляции мыши. В течение всего времени изоляции еженедельно один раз в неделю этологическим методом анализа (Crant, Mackintosh, 1963; Silverman, 1965) оценивалось поведение изолянта при взаимодействии со стандартным партнером, содержащимся в группе. Анализ взаимодействия двух животных проводился на основе разработанного этологического атласа для мышей (В. П. Пошивалов, 1978) с помощью специального вычислительного комплекса. Приборы позволяют регистрировать частоту появления, длительность и последовательность от 1 до 40 различных актов и поз. Все поведен-



ческие акты были классифицированы по мотивационным категориям, пронумерованы и зашифрованы в двоичном коде (табл. 1). Специально был составлен пакет программ статистической обработки результатов опытов *ВЕНАВ* на Фор-троне. На выходном цифропечатающем устройстве *ЭВМ (ЕС 1020)* были представлены следующие показатели: вероятность появления каждого акта или позы за каждую минуту опыта, математическое ожидание событий определенного типа за заданное количество минут, среднеквадратичное отклонение от математического ожидания события определенного типа, вероятность последовательного перехода событий за заданный интервал времени.

Анализ частоты появления отдельных актов и поз при взаимодействии изолянта с чужаком показал, что наиболее высоко-

Основные элементы оценки поведения мышей

Таблица 1

Мотивационная категория	Поведенческие элементы	Индексы	
		Буквенный	Цифровой
Зоосоциальное поведение (ЗСП)	Общительность внутривидовая (ОВ)	ОТ	3
		ОН	4
		ОХ	5
	Половое поведение (ПП)	ГТ	8
		ОП	6
		ПК	21
	Агрессия (АГ)	ППК (ГС)	22
		ГА	7
		АТ	9
	Защита (ЗП)	БП	11
		ПР	10
		ЗВ	23
	Амбивалентность (АМБ)	ЗБ	24
		ПЧ	25
		О	18
Индивидуальное поведение (ИП)	Общая реактивность	ОР	—
		НВ	2
		Л	13
	Исследование	П	14
		Ч	16
		Е	19
	Гигиеническое самоподдержание	Р	20
		ОЦ	1
		С	15
	Другие формы самообеспечения		
	Статичные позы		
	Сидение		



вероятными формами поведения у изолянтов являются три: агрессивная атака, половое исследование и перемещение по клетке (рис. 14, Б). Необходимо подчеркнуть, что в отличие от сгруппированных животных (была проведена специальная серия опытов — рис. 14, А) внутривидовое неагрессивное общение и полноценная фаза «распознавания» противника у изолянтов редуцируются. Все возможные поведенческие акты и позы у

сгруппированных и изолированных мышей были проанализированы в отношении возможных диадных взаимных переходов. Переходный анализ выполнялся на ЭВМ для всех возможных двойных последовательностей взаимодействия между двумя животными. Сравнительный анализ широты спектров переходов представлен на рис. 15, 16 для сгруппированных (рис. 15) и изолированных (рис. 16) мышей.

Анализ последовательности актов и поз сгруппированных животных показывает, что цепь поведения этих животных в той или иной степени детерминирована, то есть характер каждого акта или позы внутри поведенческой последовательности определяется предшествовавшими актами и определяет вероятность появления последующих. У сгруппированных мышей спектр взаимных переходов в различные состояния широк и наиболее вероятны переходы от полового исследования и локомоции к другим неагрессивным формам внутривидового взаимодействия (рис. 15). У изолянтов спектр переходов сужен (только в три других возможных состояния) и наиболее вероятным является переход от полового исследования к атаке или от перемещения по клетке к атаке. Переходы в другие формы поведения и внутривидовая общительность резко ограничены, в поведении преобладает консервативная стратегия агрессивного поведения (рис. 16).

Таким образом, изменения в поведении изолированных мышей состоят не в искажении выражения отдельных специализированных стимульно-триггерных форм поведения, а в изменении их соотношения, взаимосвязи, последовательности и направления

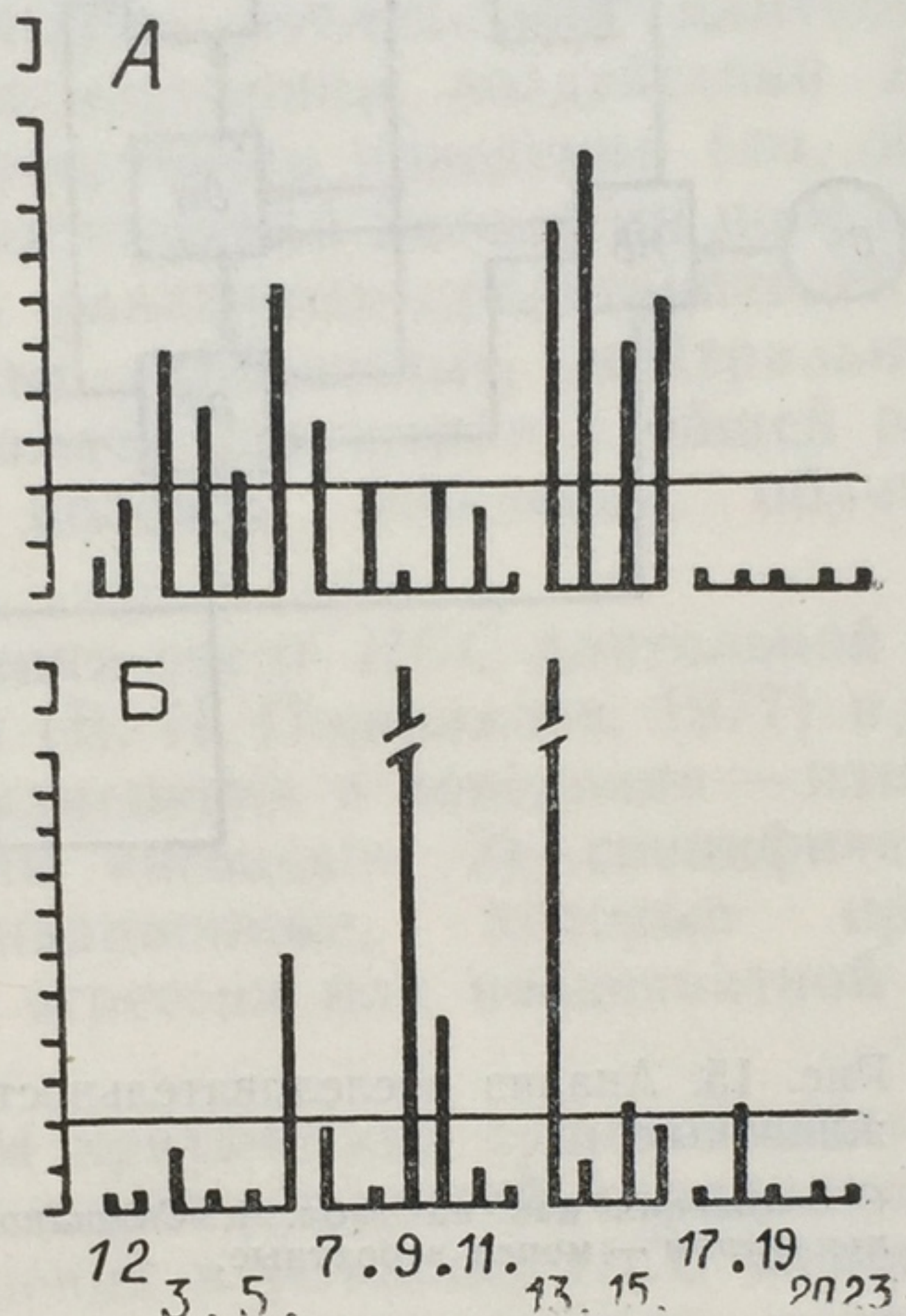


Рис. 14. Гистограммы распределения усредненных вероятностей возникновения различных актов и поз у сгруппированных (А) и изолированных (Б) мышей.

По оси ординат — усредненные вероятности (P) появления отдельных видов поведения. Цена деления — 0,02. По оси абсцисс — виды поведения. Обозначения см. табл. 1. Горизонтальная линия указывает равновероятные значения всех актов и поз.



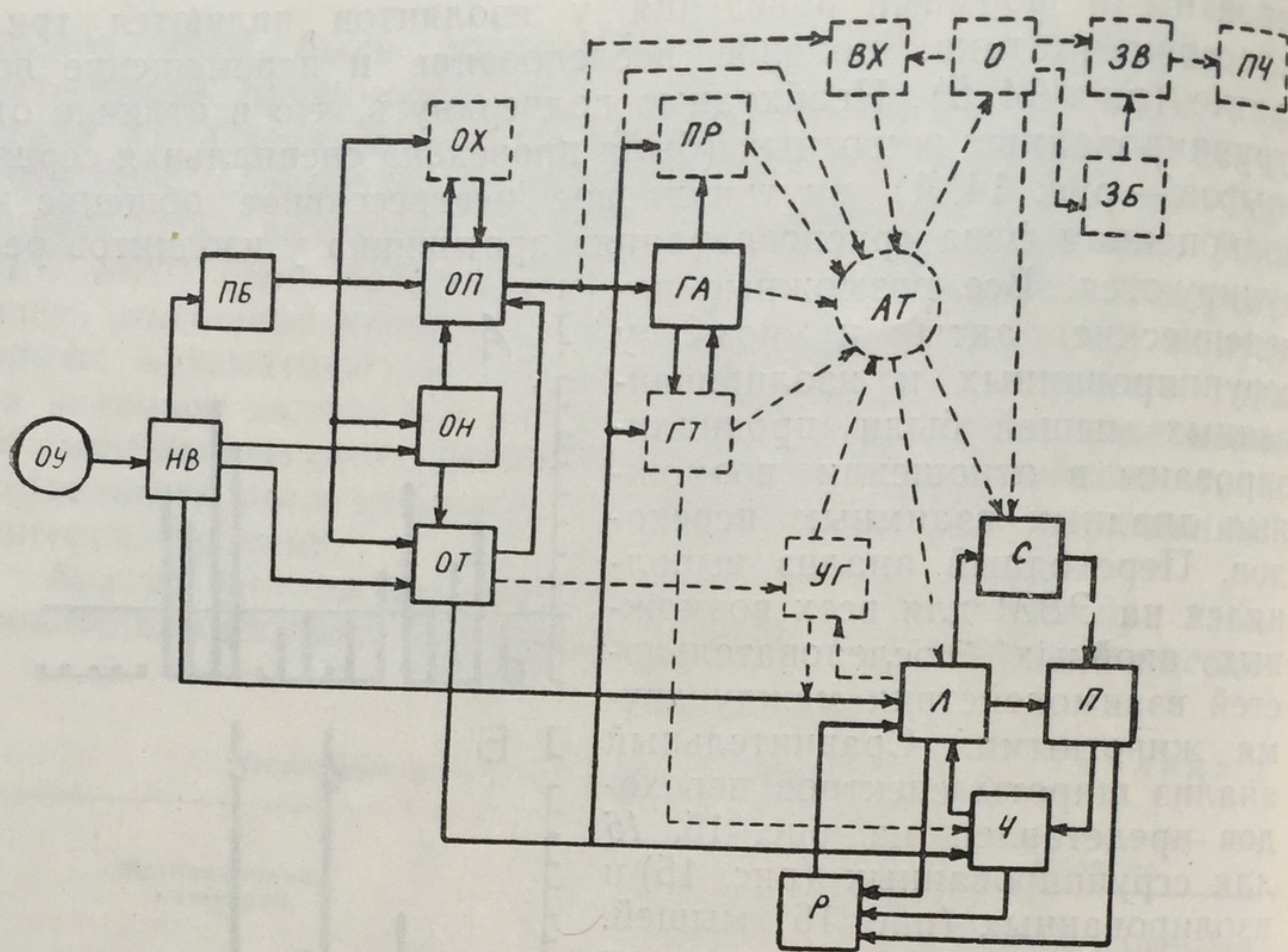


Рис. 15. Анализ последовательности перехода событий у сгруппированных животных.

Обозначения как на табл. 1. Сплошной линией указаны высоковероятные события, пунктиром — менее вероятные.

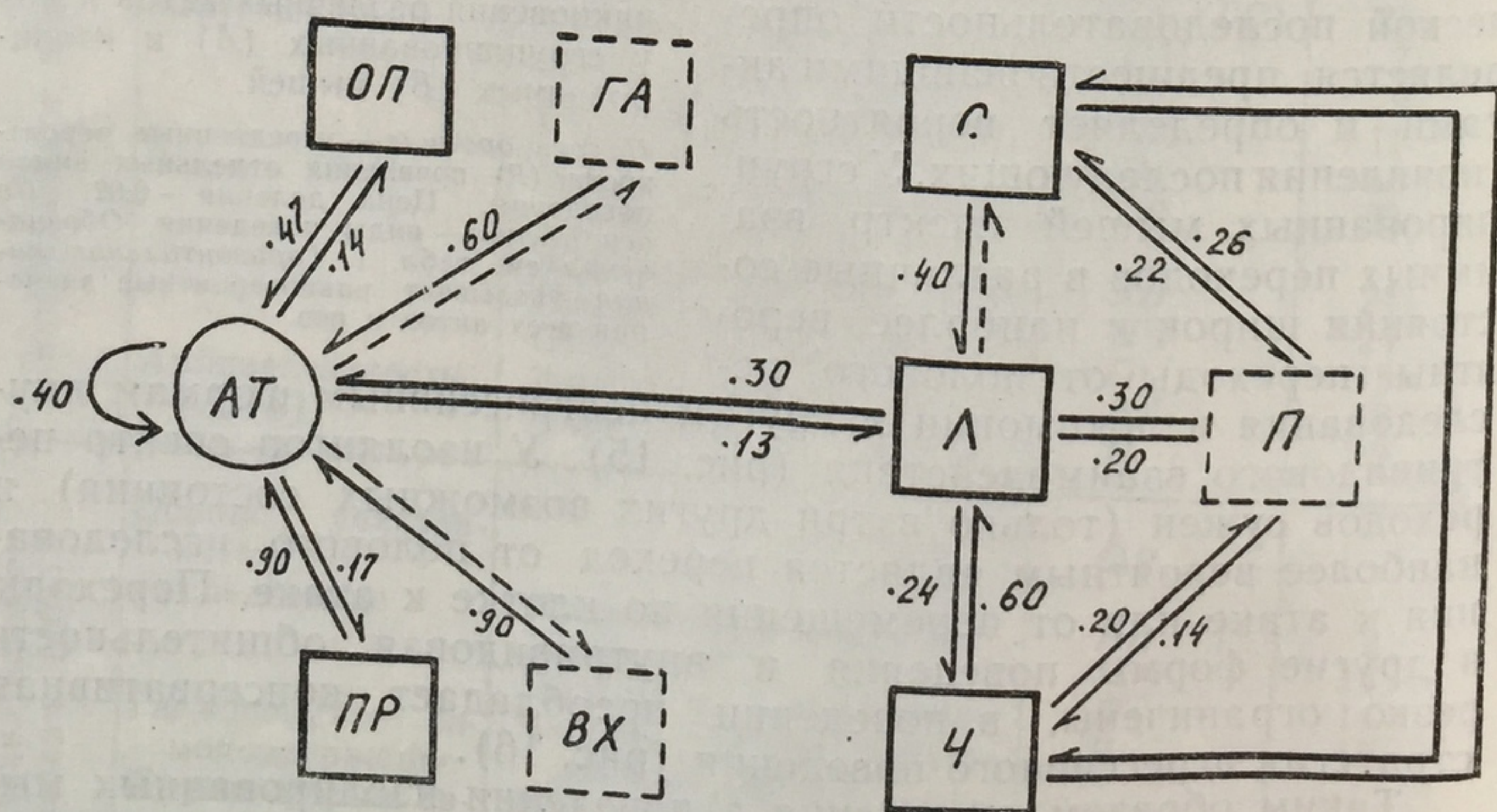


Рис. 16. Анализ последовательного перехода событий у изолированных животных.

Обозначения как на рис. 15.

ленности.  
кация про  
руется ситу  
вотных в и  
держивать  
в сообществе  
Важно отме  
изоляции пр  
фактора тол  
В. П. Пошива  
проявляющей  
пуляции (изо  
Кроме того, у  
тивности, исс.  
(Banerjee, 1972)

В целом изм  
ляции должны  
аспектах: 1) не  
ние общей реак  
изменения — эмо  
ляются в виде ф  
воги.

Выделение с п  
веденческих элеме  
ненормальную стр  
является важным  
к анализу механиз  
фармакотерапии.

Экспер  
и нейрофарм  
последс

Основной, наибол  
эффективности фарм  
у животных, находив  
ровалось ранее, В. П.  
ность психотропных с  
зирующий (нормализу  
ляющий патологическ  
хотропных средств на  
ляет учитывать видоти  
абсолютную специфич  
эффектов препаратов  
Для более углубле  
препаратов важн  
ской структу



ленности. В изоляции возникает «фиксация» и гиперинтенсификация программы агрессивного поведения, которое не корректируется ситуационными факторами. Длительное пребывание животных в изоляции приводит также к утрате способности поддерживать нормальные внутривидовые коммуникативные связи в сообществе (Luciano, Loge, 1975; В. П. Пошивалов, 1977). Важно отметить, что патологические последствия длительной изоляции проявляются не в фрагментарном воздействии *ПСС* фактора только на характер агрессивного поведения (см. обзор В. П. Пошивалова, 1977), а в комплексной патологии поведения проявляющейся специфически у различных представителей популяции (изолянты агрессивные, тревожные, нейтральные). Кроме того, у изолянтов отмечались нарушения в общей реактивности, исследовательском, половом поведении, обучении (Banerjee, 1972; Valzelli, 1973).

В целом изменения в поведении после *ПСС* длительной изоляции должны рассматриваться (В. П. Пошивалов, 1977) в двух аспектах: 1) неспецифические изменения в поведении — изменение общей реактивности, уровня «arousal», 2) специфические изменения — эмоционально-мотивационные, которые проявляются в виде фиксированной агрессии или неадекватной тревоги.

Выделение с помощью ЭВМ критических существенных поведенческих элементов и их последовательностей, определяющих ненормальную структуру поведения в условиях *ПСС* изоляции, является важным для разработки рациональных подходов к анализу механизмов патологии поведения и его избирательной фармакотерапии.

#### **Экспериментальная фармакотерапия и нейрофармакологический анализ поведенческих последствий психосоциального стресса**

Основной, наиболее существенной характеристикой в оценке эффективности фармакотерапии патологического поведения у животных, находившихся в условиях *ПСС* (как это постулировалось ранее, В. П. Пошивалов, 1974, 1975) является способность психотропных средств оказывать на животных ресоциализирующий (нормализующий) или десоциализирующий (усугубляющий патологию) эффект. Эта новая трактовка действия психотропных средств на животных является интегративной, позволяет учитывать видотипичные особенности поведения, оценивать абсолютную специфичность угнетающего или стимулирующего эффектов препаратов в одном экспериментальном тесте.

Для более углубленного изучения этого аспекта действия препаратов важно выяснить, какой элемент в психофизиологической структуре поведения является определяющим в реализа-



ции ресоциализирующего эффекта, какая направленность эффекта психотропных средств необходима и достаточна для получения ресоциализации: 1) снижение неспецифической гиперреактивности, 2) подавление фиксированной агрессивности, 3) снижение неадекватных форм тревожного поведения. 4) подавление амбивалентных форм поведения (или активация?), 5) избирательная активация типичных форм внутривидового общения при интактном индивидуальном поведении. Достаточно ли воздействия на один из указанных элементов для получения фармакологическим путем ресоциализации или необходимо комплексное воздействие?

Результаты опытов (фармако-этологические эталоны некоторых представителей из основных групп психотропных средств) представлены в табл. 2. Опыты проводились на 116 агрессивных изолированных мышах, по 6—12 опытов с каждой дозой препаратов. Итог сравнения усредненных гистограмм вероятностей появления каждого вида поведения в контроле с полученными после введения препаратов представлен в обобщенном виде и показан в таблице условными знаками.

Из таблицы 2 видно, что торможение неспецифической гиперреактивности (*ОР*) при остром введении нейролептиков не обеспечивает ресоциализирующего эффекта, так как внутривидовая общительность или угнетается, или активируются проявления избегания партнера (в случае галоперидола, дроперидола). С другой стороны, антиагрессивный эффект некоторых препаратов не всегда коррелирует с угнетением неспецифической гиперреактивности (пример с мескалином). Ряд психотропных средств при остром введении животным, находившимся под действием хронического *ПСС*, обладает десоциализирующим действием, которое выражается специфически у основных представителей различных групп препаратов. Аминазин, например, вызывает полное угнетение всех форм внутривидового общения на фоне снижения индивидуальных форм активности. Морфин вызывает снижение общительности при активации индивидуальных форм поведения, таких, как груминг, чистка. Резко обостряют десоциализирующее действие изоляции фенамин и кофеин (табл. 2). Имипрамин не угнетает, но снижает внутривидовую общительность на фоне угнетения агрессивного поведения. Частичное повышение общительности у агрессивных животных вызывает введение этанола (усиление полового исследования партнера), на фоне снижения агрессии и некоторого угнетения активных форм индивидуального поведения.

Нормализующий внутривидовое поведение эффект достигается при остром введении медазепама, диазепама и, в меньшей степени, оксибутирата натрия (табл. 2). Это проявляется в увеличении вероятности появления таких форм внутривидовой общительности как общее исследование, социальный груминг, половое исследование, при снижении общей гиперреактивности

Таблица 2  
основных классов психотропных средств

Фармако-этологический профиль активности некоторых представителей

Препараты	Доза мг/кг	Поведение зоосоциальное								Индивидуальное		Примечание
		ОР		АТ	ОП	ОТ	ГТ	НВ	ЗВ	АМБ		
52	50											



Таблица 2

Фармако-этологический профиль активности некоторых представителей основных классов психотропных средств

Препараты	Доза мг/кг	ОР	Поведение зоосоциальное							Индивидуальное				Примечание
			АТ	ОП	ОТ	ГТ	НВ	ЗВ	АМБ	С	Ч	Л	П	
RP 19552	50	▽	▽*	○	△*	△*	○	○	▽*	△*	△	○	○	△*Р и Е(ГСА▽*)
Никотинат лития	150		▽	△*	△*	▽	○	○	○	▽	△*	△*	△	
	200		▽	△*	△*	▽	▽*	▽	▽*	△*	▽*	▽	▽*	
Аминазин	2,5/5,0	▽*	▽*	▽*	▽	▽*	▽*	▽	▽*	△*	▽*	▽	▽*	АТ—Л—П
Дроперидол	1,25		▽*	▽*	▽	▽*	▽*	△*	▽*	△*	▽*	▽	▽*	
Галоперидол	0,5	▽	▽*	▽*	▽	▽*	▽*	△*	▽*	△	▽	▽	▽*	
Диазепам	3,0/5,0	▽	▽*	△*	△*	△*	▽*	▽*	▽	△	▽	○	▽	
Медазепам	2,5/5,0	▽	▽*	△*	△*	△*	▽	▽*	▽	○	○	○	▽	
Кофеин	5,0	△	△*	▽*	△	○	△	○	○	▽	○	△	△	
Фенамин	1,0/5,0	△	△*	▽*	▽*	▽*	▽	○	▽	▽	△	△*	△*	
		△	▽*	▽*	▽*	▽*	▽	○	▽	▽	△	△*	△*	
Морфин	1,0/10,0	△	△*	▽	▽	▽*	▽*	○	▽	△	△*	△*	○	
		▽	△*	▽	▽	▽*	▽*	○	▽	△	△*	△*	○	
Оксибутират-На	50/125	▽*	▽	▽	△*	▽	▽	▽	▽	△*	▽	▽	▽*	△*ВГ
Никотинат-На	200	△	△*	▽	▽	○	△	○	○	○	△*	○	○	
Имипрамин	10/20	▽	▽*	△*	△*	△	△	○	○	△	▽	▽	○	
Мескалин	20/40	△*	▽*	▽	▽	▽	▽	○	○	△*	△*	▽	▽*	
Этанол	1 г/кг		▽	△*	○	▽	▽	△	○	△*	○	▽	▽*	

Примечание: обозначения видов поведения см. табл. 1. Направленность эффекта по сравнению с контролем (анализ гистограмм усредненных вероятностей): ○ — отсутствие эффекта; △ — усиление, ▽ — угнетение. Статистически достоверные изменения ( $P < 0,05$ ) по критерию Вилкоксона обозначены △\* или ▽\*.



и резком угнетении элементов фиксированной агрессии. Ранее нами отмечался эффект ресоциализации после использования бензодиазепинов в опытах на тревожных после изоляции мышах (В. П. Пошивалов, 1978). В этом же аспекте могут трактоваться данные, полученные на тревожных мышах в отношении оксипутирата натрия (М. Кршяк с соавт., 1973).

Однако следует отметить кратковременность ресоциализирующего эффекта перечисленных препаратов. Это указывает на то, что при остром введении психотропные средства действуют не на первичный патологический процесс (обуславливающий фиксацию определенной формы поведения), а на механизмы, опосредующие только реализацию поведенческих проявлений патологии поведения. Поэтому очень важным является вопрос о стойкости ресоциализирующего эффекта.

Две серии опытов были выполнены на 16-ти агрессивных изолированных мышах при хроническом введении им пальмитата пипотиазина (19552 RP, Specia) или никотината лития в течение месяца. 19552 RP вызывает пролонгированный ресоциализирующий эффект, который проявляется в том, что на фоне незначительной седации резко угнетаются все проявления агрессии и угрозы, подавляется ранее существовавшее у некоторых животных гомосексуальное поведение, к 18 дню экспериментальной терапии возрастает внутривидовая общительность (рис. 17), снижены амбивалентные формы поведения, активируются видотипичные формы роющей активности, усиливается пищевая мотивация. На фоне действия 19552 RP не проявляется фенаминовая стереотипия или агрессия, недостоверно усиливаются амбивалентные формы поведения. Никотинат лития вызывал некоторое повышение индивидуальной активности (горизонтальных перемещений и груминга) при стойком снижении агрессии (табл. 2) и повышении полового и общего исследования партнера.

Таким образом, для некоторых представителей основных групп психотропных средств получены образцы полного этологического спектра активности. Типичные представители каждой группы имеют свой, присущий данным препаратам спектр активности и могут использоваться в качестве референтных средств при изучении новых препаратов. Разработанные фармако-этологические образцы могут представлять практическую ценность на уровне предклинических испытаний новых психотропных средств.

В настоящее время не ясно, в какой степени ухудшение или улучшение внутривидовой общительности опосредованы изменениями в активности норадренергической (НА), дофаминергической (ДА) или серотонинергической (С) систем.

Эффект непосредственного прекурсора катехоламинов (КА) *L*-ДОФА исследовался с целью установить, в каких пределах изменяется поведенческий континуум изолянтов, фиксированная



агрессия и гиперреактивность при повышении уровня КА. Имеющиеся литературные данные не дают однозначного ответа на этот вопрос (Kletzkin, 1965; Yen с соавт., 1970; Lal, 1970).

Введение *L*-ДОФА 10 мг/кг (табл. 3) увеличивает гиперреактивность (ОР) изолянтов, повышает вероятность появления агрессивных актов и поз, увеличивается индивидуальная двигательная активность, повышается вероятность появления реакции грызения. В больших дозах (200 мг/кг) возникает диссоциация

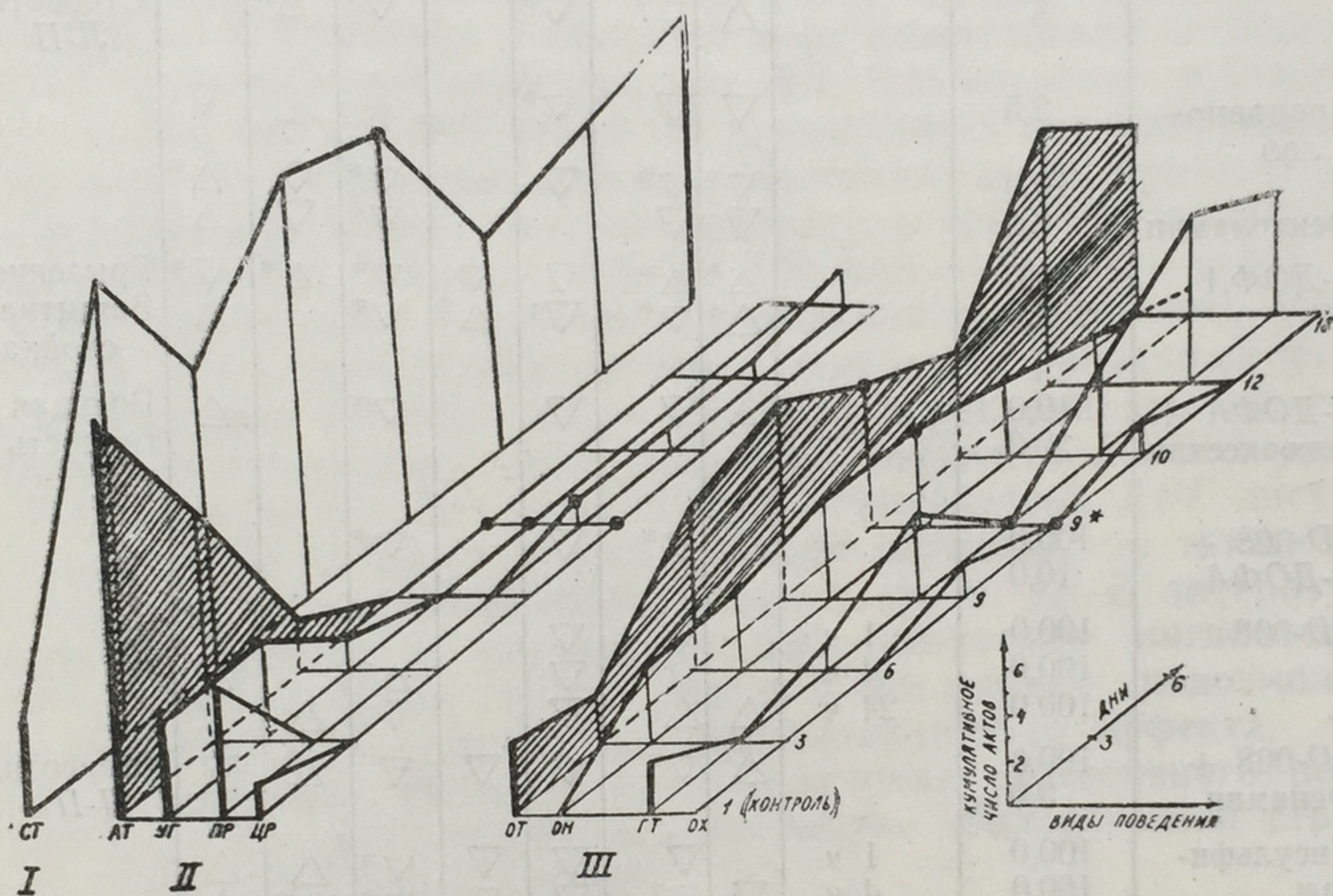


Рис. 17. Объемная гистограмма изменения основных этологических показателей у изолированных мышей после введения препарата 19552 RP (Specia).

Обозначения как в табл. 1. I — индивидуальные статичные позы (СТ), II — элементы агрессивного поведения, III — элементы внутривидовой общительности.

неспецифической гиперреактивности и видотипичной агрессии. На фоне полного блока видотипичных агрессивных актов происходит резкое усиление гиперреактивности с увеличением частоты появления вертикальных защитных поз и других этологических проявлений защитных реакций при приближении ранее подчиненного противника. Высокие дозы *L*-ДОФА трансформируют агрессивное поведение изолянтов в неадекватное эксцентричное защитное поведение, возникающее в отсутствие угрозы со стороны партнера, то есть усиливают десоциализирующий эффект изоляции.

Использование на фоне малых доз *L*-ДОФА ингибитора обратного захвата серотонина флюоксетина (*Lilly 110140, Ely Lilly Co*, 20 мг/кг) предотвращает потенцирующий видотипичную агрессию эффект малых доз *L*-ДОФА, однако это действие не



Таблица 3

## Фармако-этологический профиль некоторых нейротропных средств

Препараты	Дозы мг/кг	Время	ОР	Поведение зоосоциальное				Индивидуальное		Примечание
				АТ	ПП	ЗП	ОВ	Л	С	
Фенамин	1		△*	△*	▽		▽*	△	▽	Комплекс АТ-Л-П Стереотипия Л-П
	5		△	▽*	▽*		▽*	△*	▽	
Пропранолол	2,5		▽	▽	▽*				▽	
	10,0		▽*	▽*	▽		▽*	▽	△*	
Фентоламин	2,5		▽	▽			▽*	▽	△	
	10,0		△*	△*	▽	▽	▽*	△*	▽*	
L-ДОФА	200,0		△*	▽*	▽*	△*	▽*		△	Грызение △ Защитная стойка
L-ДОФА + Флюоксетин	10,0		△	▽	▽		▽*		△	Роющая ак- тивность △
	20,0									
FD-008 + L-ДОФА	100,0		△	▽*	▽		▽*			
	10,0									
FD-008	100,0	1 ч		▽	▽				△	
	100,0	4 ч		▽*	▽		△*		△	
	100,0	24 ч	△	△	▽		▽	△		
FD-008 + Фенамин	100,0		△	▽*	▽	▽	▽	△*	▽	Стереотипия Л-П
	3,0									
Дисульфи- рам	100,0	1 ч		▽	▽	▽	▽*	△	△	
	100,0	4 ч	▽	▽*	▽	▽	▽*	△*	△	
ПХФА	300,0	1 ч	△	▽	▽		▽		△	Комплекс АТ-ППК-ПК
	300,0	4 ч	△	▽△*	△*		ГС	△*		
	300,0	24 ч	△		△*		ГС	△*	△	Комплекс ППК-ПК
	300+100+ +100	78 ч	△	▽	△		ГС		△*	
ПХФА + L-ДОФА	500,0	78 ч						△*	ГС △	
	100,0	1 ч	▽	▽	△*	△	▽	△*		
		4 ч		▽	△*		▽			Потенциро- вание ГС
ПХФА + Флюоксетин	500,0	78 ч								Антагонизм ГС
	10,0	4 ч	△	▽	▽*		▽	△*		
5-ОТ	50,0	1 ч	△*	▽*	▽*	△	▽	▽	△	Стереотипия встряхи- вание, го- ловой (ВГ)
Флюоксетин	10,0	1 ч	△*	▽*	▽	△	▽*		△*	
	10,0	4 ч	△	▽△	▽		▽		△	

Примечание: обозначения как в табл. 1 и 2.



сопровождается избирательным ресоциализирующим эффектом, так как угнетаются другие виды внутривидовой общительности при сохраненной гиперреактивности. Предварительное введение аналога фузаровой кислоты ингибитора дофамин- $\beta$ -гидроксилазы (ДВГ) *FD-008* (Nippon Kayaku Co) 100 мг/кг более избирательно предотвращает потенцирующий агрессию эффект *L-ДОФА*.

Учитывая, что *FD-008* достаточно селективно снижает уровень мозгового *НА* (Ishii с соавт., 1975) можно полагать, что усиление *НА* медиации в большей мере ответственно за поддержание видотипичной агрессии, чем *ДА*. Это косвенно подтверждается тем, что *FD-008* (табл. 3) препятствует потенцирующему видотипичную агрессию эффекту фенамина, но не препятствует возникновению двигательной-исследовательской стереотипии, которая имеет *ДА* природу. *FD-008* 100 мг/кг через 4 ч (табл. 3) достоверно снижает вероятность появления видотипичных агрессивных актов при относительном увеличении различных форм внутривидовой общительности, что можно расценивать как умеренное ресоциализирующее действие. Эффекты *FD-008* резко отличаются от другого неселективного ингибитора ДВГ дисульфирама (100 мг/кг), который угнетает агрессию, но также подавляет внутривидовую общительность (табл. 3). В литературе имеются данные о антиагрессивных свойствах ингибиторов ДВГ (Ross, Ogren, 1976), однако эти данные невозможно интерпретировать в плане ресоциализирующего эффекта, так как оценивалась только степень угнетения агрессивного поведения, но не анализировалось изменение этологической структуры взаимодействия в целом.

Изолированные мыши более чувствительны к действию центральных симпатомиметиков, чем сгруппированные. Введение изолянтам малых доз фенамина (0,5—1 мг/кг) потенцирует десоциализирующие эффекты изоляции (табл. 3). Увеличение доз фенамина от 1 до 3 мг/кг вызывает появление патологического поведенческого комплекса «агрессия—стереотипия». Содержание в изоляции приводит к инверсии эффектов больших доз фенамина — у сгруппированных мышей фенамин 5 мг/кг и выше вызывает драку, а у изолянтов (табл. 3) — снижение атак, но усиление двигательной стереотипии. Некоторые авторы (Welch, Welch, 1969) объясняют эти различия тем, что в изоляции происходит гиперсесетизация *КА* рецепторов к *НА* и *ДА*. Эта точка зрения находит дополнительное подтверждение в работах Ellison, Bryan, 1977, которые отметили, что в период восстановления после введения 6-ОНДА гиперреактивность изолянтов и их чувствительность к фенамину выше, чем у животных, содержащихся в группе. Тем не менее использование адреноблокаторов не приводит к специфическому ресоциализирующему эффекту. Например, пропранолол и феноламин (табл. 3) с различной степенью общеугнетающего эффекта



понижают внутривидовую агрессию, без нормализации общительности. Внутривидовые контакты у мышей на фоне адreno-блокаторов носят пассивный, «ответный» характер.

Изменение скорости обмена или снижение мозгового  $C$  возможно являются существенными факторами, определяющими реализацию патологического поведения после длительной изоляции. Некоторые детали и существующие противоречия по этому вопросу были подробно изложены ранее (Н. К. Попова с соавт., 1978, Valzelli, 1973). В наших опытах было получено, что нагрузка 5-ОТ (табл. 3) приводит к снижению видотипичной агрессии у изолированных мышей, но повышению гиперреактивности, активации защитных форм поведения. Торможение обратного захвата серотонина флюоксетином неселективно понижало вероятность возникновения видотипичных атак через час после введения (табл. 3). Отставленный эффект флюоксетина (через 4 ч) не был однонаправленным.

Понижение мозгового  $C$  при дробном введении п-хлорфенилаланина (ПХФА, 300+100 мг/кг, через 24 ч) усиливает гиперреактивность, увеличивает вероятность появления гомосексуальных реакций (попыток садок на самца) приводит к увеличению индивидуальных статичных поз (табл. 3). Эпизоды гомосексуального поведения сочетаются с появлением атак — возникает патологический поведенческий комплекс «агрессия — гомосексуальное поведение». Таким образом, понижение мозгового  $C$  способствует усилению десоциализирующих последствий изоляции. Это также подтверждается тем, что введение флюоксетина 10 мг/кг после ПХФА 300+100+100 мг/кг (табл. 3) понижает вероятность появления вызванного ПХФА гомосексуального поведения при сохранении высокой общей реактивности и снижении видотипичной агрессии. С другой стороны некоторое повышение ДА на фоне снижения мозгового  $C$  потенцирует десоциализирующие эффекты изоляции, что подтверждается в опытах с введением L-ДОФА 100 мг/кг после ПХФА 300+100+100 мг/кг — увеличивается вероятность появления гомосексуального поведения, роющей активности и индивидуальных статичных поз. Видимо снижение уровня мозгового  $C$  при активации КА являются критическими факторами для возникновения некоторых черт патологического поведения у животных, стрессированных длительной изоляцией. Имеющиеся данные об улучшении исполнения изолянтами реакции избегания после ПХФА (Valzelli, 1973) не могут трактоваться в аспекте ресоциализирующего эффекта, так как отражают психофизиологические процессы не связанные с видотипичным общением. Эти различия еще раз показывают необходимость специального углубленного изучения этологических аспектов действия нейротропных средств.

Таким образом, в настоящей работе показана возможность направленного усиления некоторых черт патологического син-

дрома изоля  
ПХФА, что  
торможение  
поведенческо  
т. п.) десоци  
Специфи  
ности появл  
ния определ  
необходимо  
систем в изо  
основных эф

Неспециф  
представля  
ЦНС, возни  
ствий (изоля  
это наиболее  
реализация  
мами, поэто  
зависимости

В заключ  
рательного  
точно избир  
активности  
плексное во  
форм внутр  
бенно подче  
различных  
ный патол  
поведения),  
денческих п  
рых рассмо  
ского проц  
открытым  
эффекта и  
времени.

ДИНА  
У ЖИВОТН  
НАП

Положи  
ния при ост  
достаточно  
ном стрессе  
противодейс  
основную за



дрома изоляции при использовании *L*-ДОФА, фенамина или ПХФА, что свидетельствует о том, что усиление *НА*, *ДА* и/или торможение *С* передачи приводит к усугублению в той или иной поведенческой форме (агрессия, гомосексуальное поведение и т. п.) десоциализирующего действия *ПСС* изоляции.

Специфические поведенческие изменения у изолянтов в частности появление «фиксированной» формы агрессивного поведения определено зависит от активности *НА* систем, причем необходимо отметить, что чувствительность *КА* рецепторных систем в изоляции резко изменена, что проявляется инверсией основных эффектов симпато- и адреномиметиков.

Неспецифические изменения в поведении (гиперреактивность) представляют общий конечный путь различных расстройств *ЦНС*, возникающих в результате внешних стрессовых воздействий (изоляция, острой гипоксической травмы и т. п.). Видимо это наиболее древняя в филогенетическом отношении реакция, реализация которой дублируется многими медиаторными системами, поэтому не обнаруживается жесткой однонаправленной зависимости гиперреактивности от функций *НА*, *ДА* и *С* систем.

В заключение необходимо отметить, что для получения избирательного «лечебного» ресоциализирующего эффекта недостаточно избирательного снижения только неспецифической гиперактивности и/или внутривидовой агрессии, необходимо комплексное воздействие, включающее активацию видотипичных форм внутривидового взаимодействия животных. Следует особенно подчеркнуть, что острые эффекты психотропных средств различных классов обусловлены их воздействием не на первичный патологический процесс (обуславливающий фиксацию поведения), а на механизмы опосредующие реализацию поведенческих проявлений патологии. Хронические эффекты некоторых рассмотренных препаратов связаны с распадом патологического процесса, обусловленного хроническим *ПСС*, однако открытым остается вопрос о стойкости ресоциализирующего эффекта и его качестве на достаточно длительном промежутке времени.

#### **ДИНАМИКА ЭМОЦИОНАЛЬНО-СТРЕССОВОЙ РЕАКЦИИ У ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ НА ФОНЕ ПОСТОЯННОГО ВВЕДЕНИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ**

*Н. В. ПЕТРЯЕВСКАЯ, Н. А. НЕСТЕРОВИЧ*

Положительный эффект транквилизаторов в фазе напряжения при остром психогеном стрессе хорошо известен, однако недостаточно изучено их действие при хроническом эмоциональном стрессе (*ЭС*) и, в частности, на адаптивные механизмы, противодействующие развитию *ЭС* реакции. Это и составляло основную задачу данного исследования.



Наблюдение проводилось на котах, адаптированных к условиям содержания в виварии. Животных, обученных по условному сигналу (звонок) избегать болевое раздражение лап (электродный пол), лишали этой возможности, что и являлось причиной конфликтной ситуации, вызывающей бурную эмоциональную реакцию. Поскольку известно, что эмоциональное напряжение тем сильнее, чем более неопределенна вероятность подкрепления, котам в течение сеанса опыта предъявлялось 8 условных сигналов (УС), на 2 из которых давалась возможность совершить реакцию избегания (прыгнуть на полку в начале и в конце опыта), 3 подкреплялись и 3 не подкреплялись, причем порядок подкрепления из опыта в опыт менялся. Такая ситуация воспроизводилась на протяжении 5 месяцев, сначала опыты ставились через день, затем с начала 4 месяца — каждый день и, наконец, (на 124 день), был нарушен стереотип опыта. Изменение стереотипа заключалось в следующем: в различных опытах изменяли порядок выполнения и количество (увеличивали) условнорефлекторных реакций избегания (УРИ), удлиняли время действия УС, иногда болевое подкрепление подавалось без предупреждения, в ряде опытов оно отсутствовало, производилась подсадка партнера и, наконец, как бы удваивалось время нахождения кота в экспериментальной обстановке (каждое животное находилось в эксперименте один раз как участник опыта, а второй раз как «свидетель» — кот находился во время следующего опыта в комнате и вынужден был наблюдать и «сопереживать» все, что происходило с партнером).

За изменением ответного реагирования котов наблюдали как в ситуации непосредственной угрозы (ожидание и момент действия УС), так и при ее предвидении (нахождение в экспериментальной комнате и на полке в камере). Поскольку вся экспериментальная обстановка, предшествующая конфликту, при его повторениях приобретала аверсивные свойства, одно лишь помещение животного в экспериментальную обстановку, без всякого «наказующего» воздействия приводит к сдвигу эмоционального состояния, что в свою очередь, изменяет реакцию на внешние сигналы и трансформирует поведение. Об адаптивных механизмах, противодействующих развитию ЭС реакции, косвенно судили по характеру изменения поведения котов в стресс-ситуации, а также по изменению таких соматических проявлений как вес и ректальная температура. Эмоционально-выразительные проявления поведенческих реакций оценивались по разработанной пятибальной системе. В эксперименте находилось 6 котов (о деталях метода см, Н. А. Нестерович, Н. В. Петряевская, 1975).

#### Динамика хронической эмоционально-стрессовой реакции

Динамика изменения ряда поведенческих реакций представлена на рис. 18. В начальный период стресс-воздействия во всех



ситуациях доминирует реакция страха. Поведенческий характер выражения этого состояния может быть активным (передвижение, побег, прыжки, реакция «высвобождения») или пассивным (замирание в одной позе с фиксацией взгляда). Примечательно, что даже у одного и того же кота тип поведенческого реагирования может неоднократно меняться. Так, у кота № 32 первоначально (4 дня, в ситуации угрозы регистрируется двигательное беспокойство, затем оно сменяется пассивным поведением и после 16 дня вновь усиливается двигательное возбуждение.

Эмоциональное возбуждение (страх) сопровождается сильными вегетативными сдвигами (учащение дыхания, мидриаз, пилоэрекция, потливость лап, мочеиспускание и т. д.). В этот период ЭС во всех ситуациях отсутствует адекватное реагирование на такие тест-стимулы как зов, поглаживание, пища, при сохранении правильных реакций на УС (звон). Вес животных незначительно колеблется, ректальная температура, измеряемая после опыта, приблизительно на градус выше температуры, измеряемой до опыта.

Поведение на более поздних этапах хронического ЭС несет в себе элементы, которые можно рассматривать как проявление частичной адаптации животного к условиям конфликтной ситуации. Это — уменьшение эмоционального и вегетативного напряжения в ситуациях, не связанных с непосредственной угрозой, и усиление пищевой мотивации. Пищевая мотивация доминирует над всеми другими поведенческими реакциями. Коты нередко продолжают есть и в момент действия УС. Это свидетельствует, что усиление пищевой мотивации не связано только с устранением страха.

Пищевое поведение основано на положительном подкреплении, связанном с приемом пищи. Это одна из наиболее древних форм поведения, связанная с витальными эмоциями положительного знака. Можно думать, что чрезвычайно резкая активация пищевой мотивации, доходящая до уровня навязчивости, послужит одним из механизмов психологической защиты в эмоционально-стрессовой ситуации и имеет несомненно адаптивное значение. При хроническом ЭС происходит также усиление и

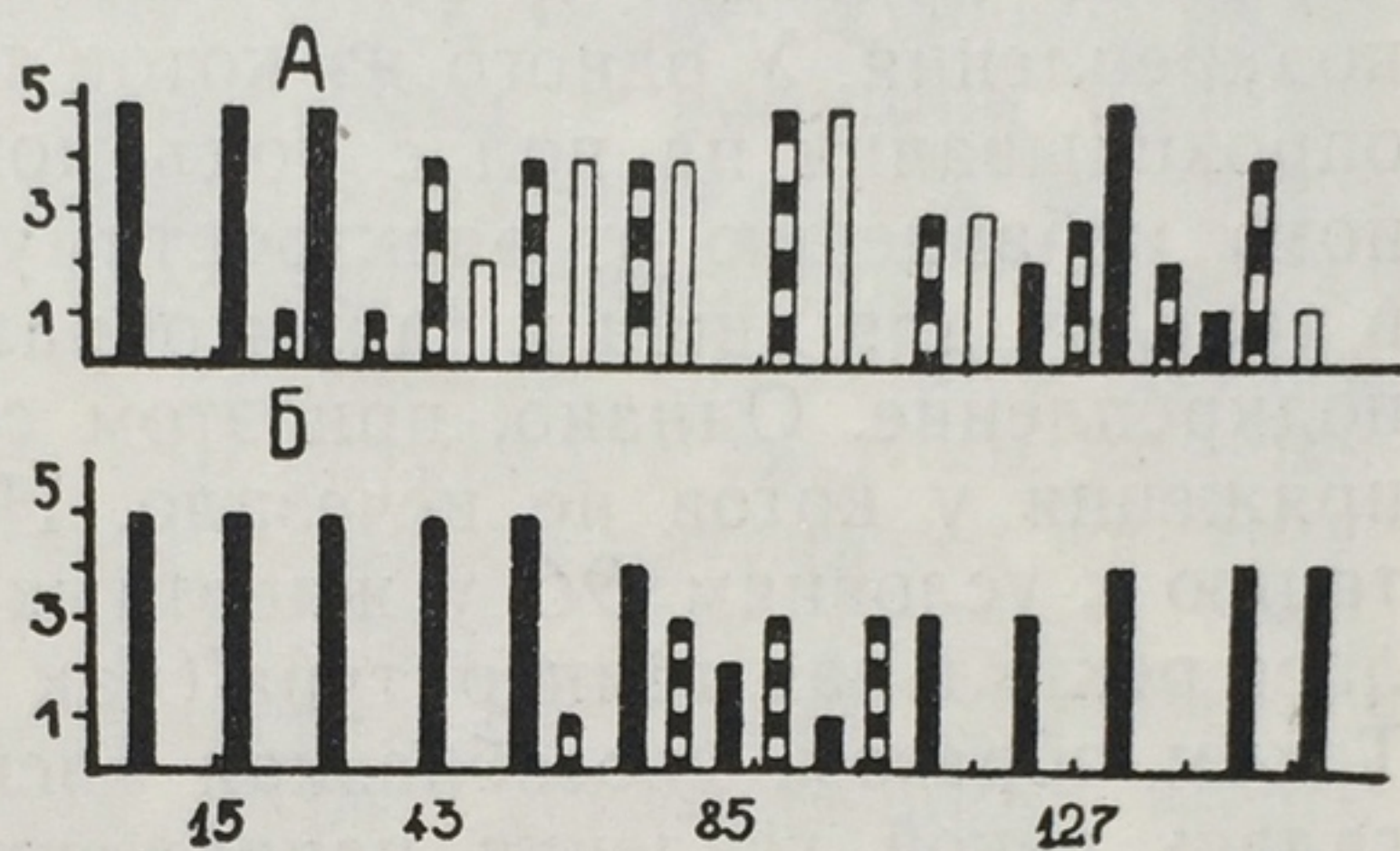


Рис. 18. Изменения характера поведения у кота № 32 в условиях длительного эмоционального напряжения.

А — изменение поведения в ситуации предвидения угрозы. Б — изменение поведения в ситуации угрозы. Столбики: черные — эмоционально-выразительные проявления реакции страха; белые — эмоционально-выразительные проявления реакции удовольствия; заштрихованные по горизонтали — эмоционально-выразительные проявления пищевого поведения. По оси ординат — эмоционально-выразительные проявления в баллах, по оси абсцисс — продолжительность эксперимента в днях.



других форм поведения, которые в своей основе имеют положительную эмоцию. В ситуации предвидения угрозы коты возбужденно потираются о всевозможные предметы, резко выгибаются при поглаживании, особенно в области крестца.

Если в начальный период ЭС в ситуации непосредственной угрозы ответное реагирование совершается не в стереотипированной форме, что приводит к многообразию поведенческих актов, ряд из которых явно нецелесообразен для данной ситуации, то постепенно в поведении закрепляются только те, которые случайно приводят к ослаблению (или избавлению) болевого подкрепления. У одного из котов такой реакцией стала реакция опрокидывания на пол с подъемом лап, что приводило к полному избавлению от электростимуляции, второй кот забирался в тарелку для пищи и таким образом частично избегал болевого подкрепления. Однако, при этом состояние эмоционального напряжения у котов не исчезало. Несмотря на частичную адаптацию к условиям ЭС у животных снижался вес тела, повышалась ректальная температура (как исходная, так и после опыта). Таким образом, своеобразная «психическая» адаптация достигалась ценой усиления напряженности в системах, поддерживающих гомеостаз организма.

У животных, не сумевших выработать приспособительной поведенческой реакции, приводящей к ослаблению болевого подкрепления, по мере продолжения психогенного стресса развились апатия, безразличие. Депрессия поведения была максимальной в ситуации предвидения угрозы, снижалась при непосредственной опасности и после опыта почти полностью исчезала (доминировало пищевое поведение). Такое ответное реагирование имело ситуационный характер и, видимо, являлось защитным по своей сути.

Усиление стресс-воздействия в период частичной адаптации (в начале 4-го месяца) посредством увеличения частоты повторения опытов, в результате чего уменьшился восстановительный период, практически не сказалось на характере ответного реагирования котов, но вызвало в большей степени изменения со стороны соматических проявлений (падение и стабилизация веса тела на более низком уровне и снижение ректальной температуры как до, так и после опыта, при значительном уменьшении разницы между ними). Через 3 недели после усиления стресс-воздействия был дополнительно нарушен стереотип опыта, что вновь привело к возникновению ситуации неопределенности. В этом случае удалось отметить изменение характера поведения животных. Первоначально усиливается страх в ситуации угрозы, затем проявления страха регистрируются и в ситуации ее предвидения, т. е. восстанавливается поведение, характерное для начального периода стресс-реакции. Приблизительно через месяц вновь появляются поведенческие реакции положительного эмоционального знака (наступает фаза частичной адаптации),



однако, несмотря на это, прогрессивно падает вес тела и рек-  
тальная температура. Психическая адаптация на этот раз до-  
стигается такими перестройками, которые приводят к глубоким  
общесоматическим нарушениям.

Таким образом, анализ ответного реагирования котов на про-  
тяжении 5-месячного эксперимента позволяет говорить о двух  
стадиях течения эмоционально-стрессовой реакции. В первой  
стадии преобладают пассивные или (и) активные реакции за-  
щиты при доминировании реакции страха, во второй стадии —  
частичной психической адаптации — происходит активное вклю-  
чение поведенческих актов, сопряженных с системой положи-  
тельного подкрепления. Этот период характеризуется не просто  
ослаблением страха, а скорее усилением поведения, связанного  
с положительными эмоциями, и вторичным снижением страха.  
В ряде исследований показано, что активация системы положи-  
тельного подкрепления уменьшает реакцию организма на стресс  
(Ю. А. Макаренко, 1973; Black с соавт., Cox с соавт., 1965,  
и др.). Однако, подобная психическая адаптация достигается  
за счет усиления энергетических затрат, декомпенсации энерге-  
тического гомеостаза, что проявляется в прогрессивном сниже-  
нии веса.

#### **Изменение психосоматического статуса животных в условиях длительного эмоционального напряжения при постоянном введении транквилизаторов**

В работе были использованы два транквилизатора: диазепам,  
являющийся одним из наиболее типичных препаратов бензодиа-  
зепинового ряда, и антихолинергический препарат, обладающий  
центральным эффектом, — метамизил. Вещества вводились  
внутрь в дозах 0,5—1 мг/кг два раза в день в течение 150 дней.  
Ранее нами (Н. А. Нестерович с соавт., 1975) было показано,  
что на фоне однократного введения транквилизаторов в началь-  
ной стадии ЭС при уменьшении эмоционального напряжения  
(страха) происходит активация поведения, что и создает пред-  
посылки для появления более адекватных поведенческих реак-  
ций в угрожающей обстановке. Однако, в связи с кратковремен-  
ностью действия препарата дальнейшее развитие эмоционально-  
стрессовой реакции не предотвращается. В случае постоянного  
введения метамизила или диазепама в ситуации повторяю-  
щихся стресс-воздействий первоначально наблюдается умень-  
шение страха, особенно в ситуации предвидения угрозы. В этой  
фазе ЭС в поведении котов наблюдается усиление пищевого  
поведения, особенно выраженное у кота № 31, получавшего  
диазепам в дозе 0,5 мг/кг (рис. 19, I А) и поведенческих прояв-  
лений удовольствия, что в большей степени проявилось при вве-  
дении метамизила (рис. 19, II Б). В ситуации угрозы эмоци-  
онально-выразительные проявления сохраняются, при этом пас-



сивная реакция страха сменяется двигательным беспокойством, реакцией «высвобождения». На этом фоне восстанавливаются подавленные ранее УПР, причем при введении диазепама это происходит сразу же, тогда как при введении метамизила только

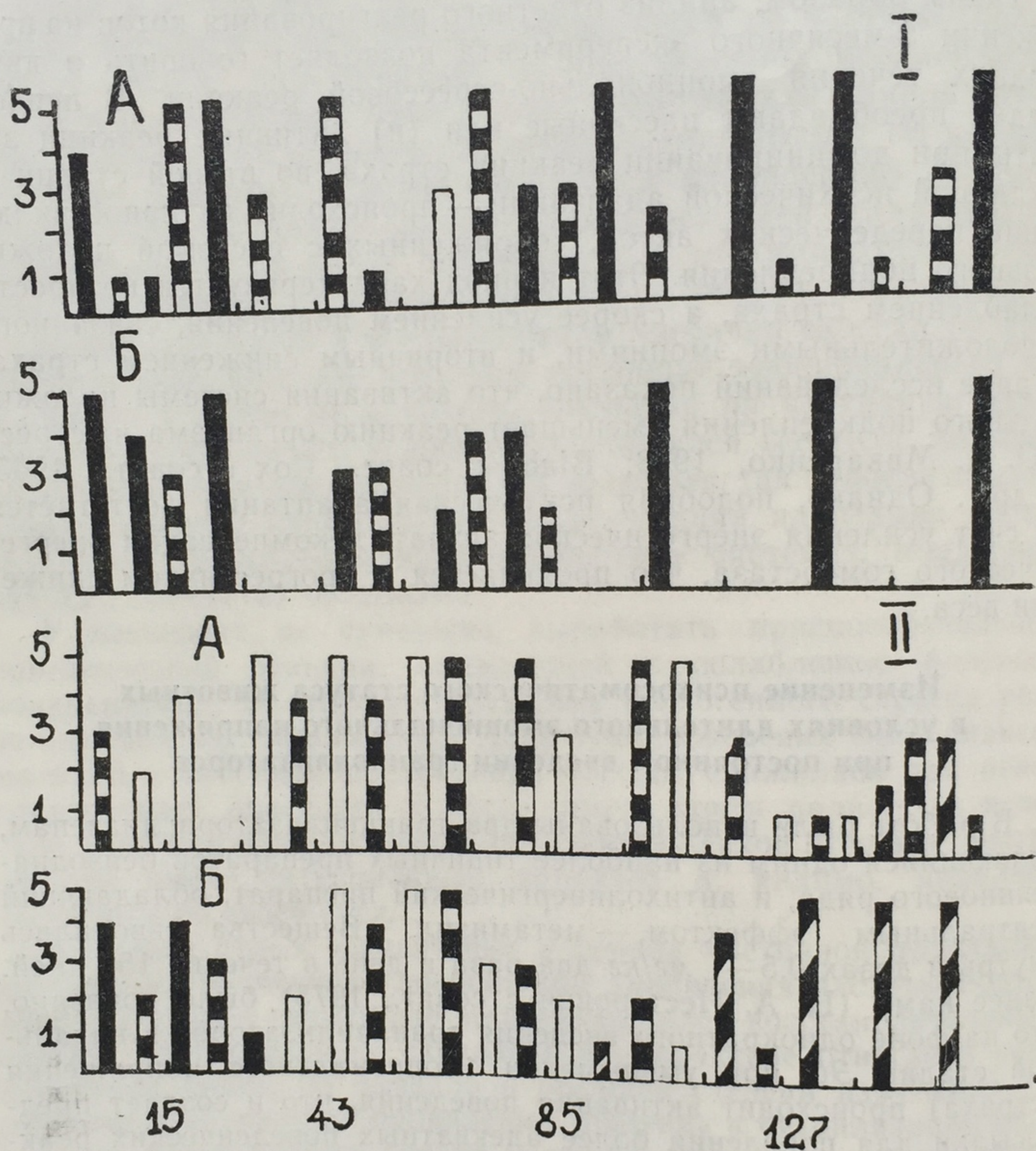


Рис. 19. Изменение характера поведения при постоянном введении диазепама (I) и метамизила (II) в условиях длительного эмоционального напряжения.

Столбик с косой штриховкой — эмоционально-выразительные проявления депрессивного состояния. Остальные обозначения как на рис. 18.

в конце второй недели. Двигательное беспокойство, возникшее первоначально у кота при введении метамизила в дозе 0,5 мг/кг, сменяется затем резкой заторможенностью. Известно, что одним из базальных механизмов, имеющих непосредственное отношение к обусловливанию развития ЭС, является активация систем отрицательного подкрепления и угнетение систем положитель-



ного подкрепления. Особенностью действия исследованных транквилизаторов является активация ими поведенческих проявлений, связанных с положительными эмоциями. Очевидно, вследствие активации систем положительного подкрепления либо в результате непосредственного воздействия, либо в результате угнетающего действия на систему отрицательного подкрепления, развитие периода эмоционального напряжения задерживается.

Однако, несмотря на продолжающееся введение препаратов, на 3 неделе снова появляется эмоциональное напряжение в ситуации предвидения угрозы. При этом исчезают поведенческие проявления удовольствия, несколько снижается пищевое возбуждение, т. е. восстанавливается поведение, характерное для первой стадии ЭС.

Как и в контроле, после этой фазы ЭС реакций, приблизительно в то же время (несколько раньше) вновь в ситуации предвидения происходит уменьшение эмоционального напряжения (страха) на фоне усиления пищевого поведения и поведенческих проявлений удовольствия, причем последнее при введении диазепама наблюдалось у кота только в течение одной недели. Переход от одного типа реагирования к другому в этом случае не сопровождается снижением веса, скорее наблюдается тенденция к его увеличению. Однако, как и у контрольных котов происходит некоторое повышение ректальной температуры. Все это говорит в пользу того, что на фоне введения транквилизаторов психическая адаптация животных к ЭС ситуации возникает при значительно меньшем напряжении систем, поддерживающих гомеостаз организма. Такой характер ответного реагирования при введении метамизила в дозе 1 мг/кг регистрируется, как и у контрольных котов, до момента усиления стрессового воздействия (изменение стереотипа опыта), тогда как на фоне введения диазепама оно наблюдается только в течение месяца, а затем опять усиливается страх. Можно предположить, что это связано с развитием (по транквилизирующему эффекту) толерантности к препарату (И. А. Джагацпаян с соавт., 1970). Очевидно, при хроническом введении диазепама не произошло включения собственных механизмов, ответственных за появление программ поведения с положительными эмоциями, возможно, в результате уменьшения (по времени и интенсивности) начального периода эмоционального напряжения.

Известно, что изменение характера ответного реагирования животных как при однократном, так и при хроническом введении препаратов зависит не только от дозы, но и от их исходного эмоционального состояния. Действительно, при незначительном сдвиге уровня эмоционального напряжения динамика изменения течения хронической эмоционально-стрессовой реакции на фоне введения метамизила в дозе 0,5 мг/кг была иной. По мере введения препарата в поведении кота, сначала в ситуации предвидения угрозы, а затем и непосредственно при ней,



усиливались поведенческие проявления удовольствия, вплоть до эйфории. Несколько позже произошло и усиление пищевого поведения. Такой характер поведения постоянно регистрировался в течение 2,5 месяцев. Однако, затем поведенческие проявления удовольствия в ситуации угрозы начали уменьшаться и на этом фоне появились признаки депрессии.

Еще более резкие отличия в течении эмоционально-стрессовой реакции наблюдались у кота, которому вводили диазепам в дозе 1 мг/кг. У этого животного сразу же появилась сонливость, вялость, заторможенность, сильная дрожь, отсутствовали пищевые реакции, кот не реагировал на тест-стимулы разной модальности, но при этом у него сохранялись все виды избегания. Иногда заторможенность чередовалась с нецеленаправленным двигательным возбуждением: кот после замиранья резко поднимался вверх, бился о переднюю стенку камеры, совершал маневренные движения. Достаточно быстро изменился внешний вид животного: кот стал грязным, постоянно взлохмаченным, появились очаговые облысения, язвы, прогрессивно снижался вес. Подобные эффекты при хроническом введении диазепама отмечены в эксперименте на животных (С. Д. Дьяков, 1973).

Усиление стресс-воздействия посредством увеличения частоты повторения опытов на фоне постоянного введения транквилизаторов значительно меньше, чем в контроле, изменили психо-соматический статус животных. Нарушение стереотипа опыта вызвало резкое изменение характера поведения только у котов, которым вводили метамизил. На фоне введения метамизила в дозе 0,5 мг/кг усилилось депрессивное состояние, исчезли поведенческие проявления удовольствия, снизилась пищевая активность (даже в ситуации предвидения угрозы), начал прогрессивно падать вес, отмечались резкие циклические (недельные) подъемы до 41°С и падения до 36°С ректальной температуры, при очень незначительной разнице температур, измеряемых до и после опыта. Изменился внешний вид кота, появились гнойные выделения из носа и глаз. Депрессивное состояние, развившееся на фоне постоянного введения метамизила после первоначальной фазы резкой эйфоризации отличается от депрессивно-подобного состояния, которое наблюдалось у контрольных котов, не сумевших найти приспособительные поведенческие реакции, позволяющие уменьшить интенсивность электроболевого подкрепления. Основное отличие заключается в том, что на фоне постоянного введения препарата депрессивное состояние наблюдается не только в ситуациях опыта, но и в виварии, тогда как у контрольных котов депрессия поведения носила ситуационный характер.

В поведении кота на фоне постоянного введения метамизила в дозе 1 мг/кг при изменении стереотипа опыта постепенно усиливались поведенческие проявления страха, интенсивность которых, однако, так же как и в контроле, приблизительно

через  
поведе  
матиче  
внешне  
на 1,5  
Таки  
воздейс  
жет быт  
грамм п  
ции, т.  
Эта стад  
как стад  
ценой ус  
стаз орга  
тельного  
ложить, ч  
эффектив  
тельно, на  
ляется на  
продолжи  
к другому  
почти без  
гомеостаз  
угнетения  
0,5 мг/кг п  
ступление  
тивных воз  
к диазепам  
эмоциональ  
нием ректа  
(обе реакци  
однако, нес  
не изменило  
путем измен

МЕХАНИ  
ВЕГЕТА

О. С. М

Вопрос о  
сложен и за  
плекса гемоди  
инного типа эм  
(Martin, 1961;  
ской, А. В.



через месяц начала снижаться. Но несмотря на восстановление поведения, характерного для стадии частичной адаптации, соматический статус животного меняется: отмечается изменение внешнего вида кота, голосовой реакции, падение веса, снижение на  $1,5-2^{\circ}\text{C}$  ректальной температуры.

Таким образом, при хронических эмоционально-негативных воздействиях в динамике эмоционально-стрессовой реакции может быть выделена стадия, проявляющаяся преобладанием программ поведения, в основе которых лежат положительные эмоции, т. е. активируется система положительного подкрепления. Эта стадия, по нашим представлениям, может быть расценена как стадия психической адаптации. Однако, достигается она ценой усилия напряжения в системах, поддерживающих гомеостаз организма. Наличие механизмов активации систем положительного подкрепления при хроническом ЭС позволяет предположить, что и фармакологическая активация ее может служить эффективной формой стресс-протективной терапии. Действительно, на фоне транквилизаторов начальная стадия ЭС появляется на 2—3 недели позже, чем в контроле, уменьшается и ее продолжительность. Переход от одного типа реагирования к другому при постоянном введении препаратов происходит почти без усиления напряженности в системах, поддерживающих гомеостаз (особенно энергетических). Однако, в случае полного угнетения начальной стадии ЭС при введении метамизила в дозе  $0,5\text{ мг/кг}$  после резкой эйфоризации развивается депрессия, наступление которой, очевидно, обусловлено ослаблением адаптивных возможностей организма. При развитии толерантности к диазепаму (на третьем месяце введения) происходит усиление эмоционального напряжения, которое сопровождается повышением ректальной температуры и увеличением частоты дыхания (обе реакции на фоне препарата были несколько снижены), однако, несмотря на это, соматический статус кота практически не изменился, вплоть до момента усиления стресс-воздействия путем изменения стереотипа опыта.

#### МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛОЖНОАДАПТАЦИОННЫХ ВЕГЕТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ

О. С. МЕДВЕДЕВ, Н. А. СТЕПОЧКИНА, М. И. ДОРОХОВА

Вопрос о вегетативных коррелятах эмоциональных состояний сложен и запутан. Многочисленные попытки выявления комплекса гемодинамических реакций, специфичных для того или иного типа эмоционального поведения, оказались безуспешными (Martin, 1961; Obrist с соавт., 1974). По мнению М. М. Козловской, А. В. Вальдмана (1972), ошибочность самой постановки







тался с неизменным уровнем МОК. Следовательно, главной причиной увеличения АД при статической работе является возрастание периферического сосудистого сопротивления.

Для выявления «центральных влияний» на гемодинамику кошки обездвигивались внутривенным введением миорелаксина или флакседила, интубировались и переводились на искусственное дыхание. Через 40—60 мин после введения миорелаксантов кошке предъявлялся условный сигнал, который ранее сочетался с удержанием груза. При этом возникала прессорная реакция,

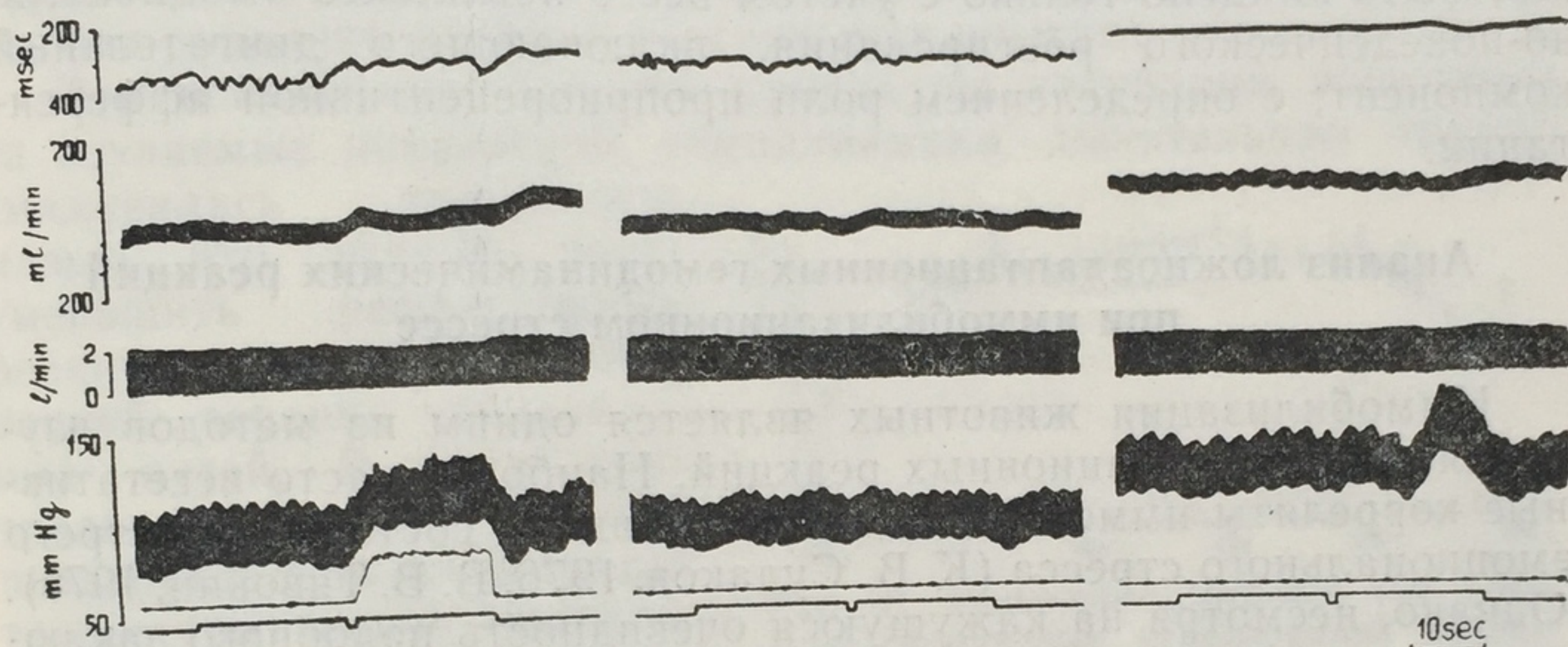


Рис. 20 Выявление центральных запускающих влияний на гемодинамику у ненаркотизированной кошки.

Слева — изменения гемодинамики у интактного тренированного животного при удержании груза 4 кг. В центре — эффект предъявления условных сигналов (без подвешивания груза) интактному животному. Справа — эффект предъявления условных сигналов кураризированному животному. Сверху вниз:  $dF/dt$ , межсистолический интервал, интегральный МОК, фазовый кровоток в восходящей аорте, АД, механическая работа развиваемого усилия, отметки подачи условных сигналов.

в два-три раза превышавшая повышение АД у этого же животного при реальном статическом усилии. Основной причиной возрастания АД при «центральной команде» к напряжению мышц также было увеличение периферического сосудистого сопротивления (рис. 20).

Результаты данной серии опытов не только свидетельствуют о существовании центрального механизма сомато-вегетативного согласования, но и демонстрируют резкое усиление гемодинамической реакции при блокаде произвольного напряжения мышц. Поскольку кураризация приводит к полному устранению проприорецепции, но не предупреждает реализацию двигательной программы в виде импульсации альфа-мотонейронов (И. Б. Козловская, 1976), представляется логичным связать возрастание прессорной реакции именно с ликвидацией проприорецептивной импульсации. Традиционный физиологический подход — стимуляция I и II групп мышечных афферентов с одновременной регистрацией симпатической активности или изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы не может быть



использован для проверки данного предположения. Этим путем можно лишь убедиться в отсутствии простого рефлекторного влияния проприорецептивной импульсации на вегетативную нервную систему (см. обзор Sato, Schmidt, 1973). Более того, даже активация проприорецептивных афферентов у кураризированных ненаркотизированных кошек не приводит к сдвигам гемодинамики, как было показано в опытах с раздражением икрожного нерва (О. С. Медведев, Н. А. Степочкина, 1977). Видимо, объяснение сомато-вегетативного взаимодействия может быть найдено только с учетом всего комплекса эмоционально-поведенческого реагирования, включающего двигательный компонент; с определением роли проприорецептивной афферентации.

#### Анализ ложноадаптационных гемодинамических реакций при иммобилизационном стрессе

Иммобилизация животных является одним из методов изучения ложноадаптационных реакций. Наиболее часто вегетативные корреляты иммобилизации связывают с состоянием острого эмоционального стресса (К. В. Судаков, 1976, В. В. Тявокин, 1975). Однако, несмотря на кажущуюся очевидность подобного заключения, оно не является исчерпывающим, ибо не вскрывает те нейрофизиологические механизмы, которые лежат в основе проявления прессорной реакции при иммобилизации. Разделяя существующее представление о включении при иммобилизации сложной поведенческой функциональной системы, организующей «борьбу за свободу» (Т. И. Белова, 1976), полагаем, что повышение АД связано главным образом с функционированием механизма центрального сомато-вегетативного сопряжения.

Структура изменений гемодинамики при иммобилизации изучалась нами на кошках в условиях хронического эксперимента. Животным предварительно были вживлены аортальный и венозный катетеры и силиконовая манжетка для кратковременного пережатия грудной аорты при тестировании барорецептивного рефлекса. Детали методики подробно описаны ранее (О. С. Медведев, 1974; О. С. Медведев, Н. А. Степочкина, 1977). У интактного ненаркотизированного животного регистрировались исходные параметры гемодинамики, оценивалась функция барорецептивного рефлекса по величине брадикардии при кратковременном повышении АД, возникающем при пережатии грудной аорты. Затем кошке внутривенно вводился сукцинилхолин (препарат миорелаксин, ГДР) или флакседил в дозе, достаточной для полной миорелаксации с выключением дыхания. На интубацию и перевод животного на искусственное дыхание уходило 20—30 с.

При миорелаксации АД резко повышалось до 160—200 мм рт. ст. Усредненные данные 12 экспериментов представлены на

рис. 21. На кривых  
являются две воз-  
ведения миокарда  
100 с. Первая  
ганглиоблокатором  
Это свидетельст-  
вождения. Втор-  
ствию блокатор  
хождения участ-  
выраженность д-  
менных различий

Для исключе-  
на изучаемые по-  
смазывалась  
мазью, что дол-  
уменьшить ре-  
реакции, связан-  
вацией верхних  
ных путей. В  
контрольных опытах  
предварительно в-  
трахеостомическая  
конизированная тр-  
годаря которой пр-  
зации животного и  
животного не тре-  
Для обеспечения  
соединить трахеост-  
кусственного дыха-  
характер и величин  
процесса интубации

В контрольных  
получены близкие р-  
реакцией на физич-  
прессорный ответ та-  
С целью опреде-  
при иммобилизации  
МФ-46, Нихон-Коден  
заций датчиками  
сочеталось с  
кровотока в задней  
вет был связан со зн-  
сосудистого сопротив-  
ри центральная модель  
фазовых подъемов  
физической



рис. 21. На кривой АД в каждом индивидуальном опыте выделяются две волны. Первая — с максимумом через 40—60 с после введения миорелаксанта, и вторая, начинающаяся через 80—100 с. Первая волна была наиболее чувствительна к действию ганглиоблокатора гексония и альфа-адренолитика фентоламина. Это свидетельствует в пользу нейрогенной природы ее происхождения. Вторая волна была значительно устойчивее к действию блокаторов симпатических влияний. Видимо, в ее происхождении участвует гуморальный механизм. При усреднении выраженность двух волн подъема АД сглаживается за счет временных различий реакции в отдельных опытах.

Для исключения влияния процедуры интубации животного на изучаемые показатели гемодинамики дыхательная трубка смазывалась дикаиновой

мазью, что должно было уменьшить рефлексорные реакции, связанные с активацией верхних дыхательных путей. В двух контрольных опытах кошкам предварительно вживлялась трахеостомическая силикоконизированная трубка, благодаря которой при кураризации животного интубации животного не требовалось.

Для обеспечения искусственного дыхания достаточно было соединить трахеостомическую трубку с выходом аппарата искусственного дыхания (ВИТА-1). Эти опыты показали, что характер и величина гемодинамических реакций не зависят от процесса интубации.

В контрольных опытах с физической иммобилизацией были получены близкие результаты. При этом у животных со слабой реакцией на физическую иммобилизацию при миорелаксации прессорный ответ также был незначительным.

С целью определения структуры гемодинамического ответа при иммобилизации были проведены опыты на животных с вживленными датчиками электромагнитного флоуметра (модель MF-46, Нихон-Коден, Япония). Повышение АД при иммобилизации сочеталось с резким уменьшением МОК и снижением кровотока в задней конечности. Следовательно, прессорный ответ был связан со значительным возрастанием периферического сосудистого сопротивления и может расцениваться как экспериментальная модель нейрогенной сосудистой гипертензии.

Схожесть изменений гемодинамики при иммобилизации и при центральной команде к напряжению мышц, четкая связь фазовых подъемов АД с попытками освобождения у кошек при физической иммобилизации, позволяет считать гемодинамиче-

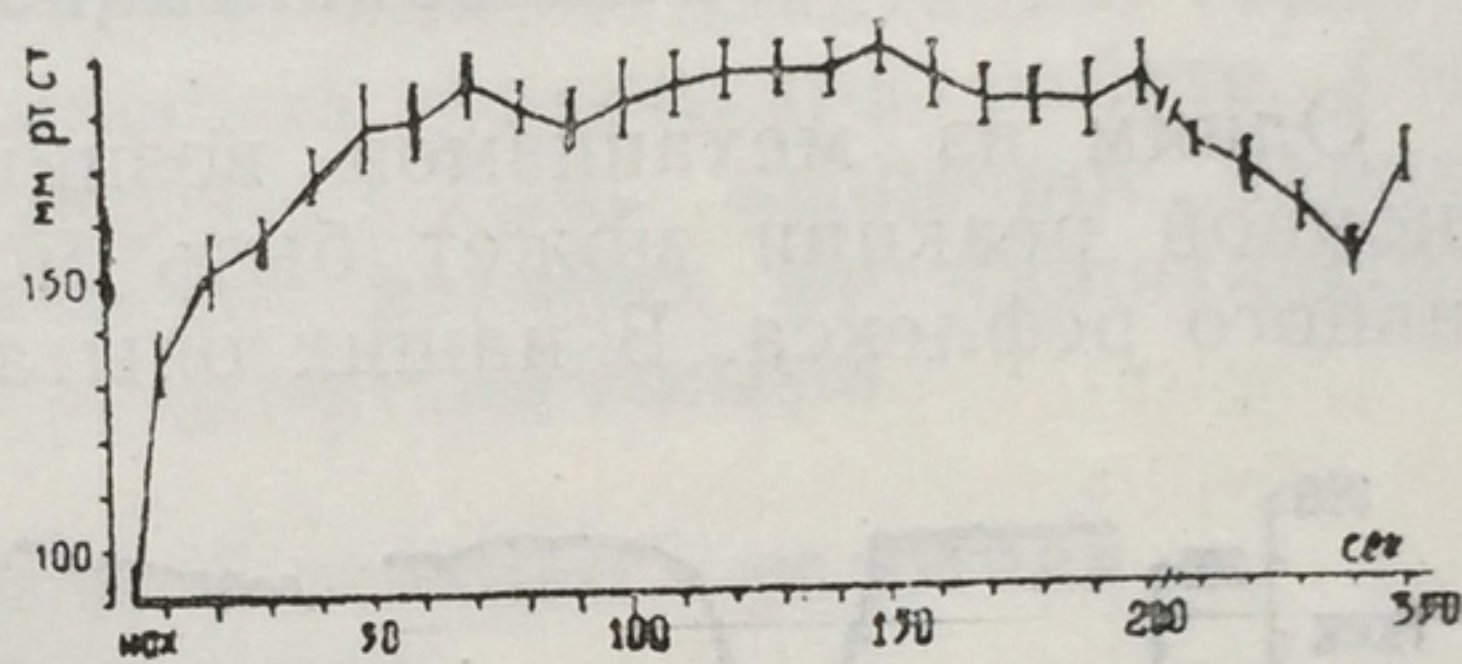


Рис. 21. Изменения среднего АД ( $M \pm m$ ), вызванные кураризацией intactных животных.

По оси абсцисс — время от момента внутривенного введения препарата.



ские сдвиги при иммобилизации отражением процессов центрального сомато-вегетативного сопряжения. Последнее, естественно, не исключает участия в подъеме АД периферических нейро-гуморальных механизмов. Косвенным подтверждением наличия механизма центрального согласования вегетативного и моторного выходов ЦНС могут служить результаты опытов Doba с соавт. (1975), наблюдавших резкое повышение АД при возникновении у кураризированных кошек судорожных состояний, определяемых по ЭЭГ. Как и в наших опытах, по данным Doba с соавт. (1975) главной причиной возрастания уровня АД было увеличение периферического сосудистого сопротивления.

### Модуляция барорецептивного рефлекса при адаптационных и ложноадаптационных реакциях

Одним из механизмов возникновения прессорной адаптационной реакции может быть модуляция функции барорецептивного рефлекса. В наших опытах с введением норадреналина

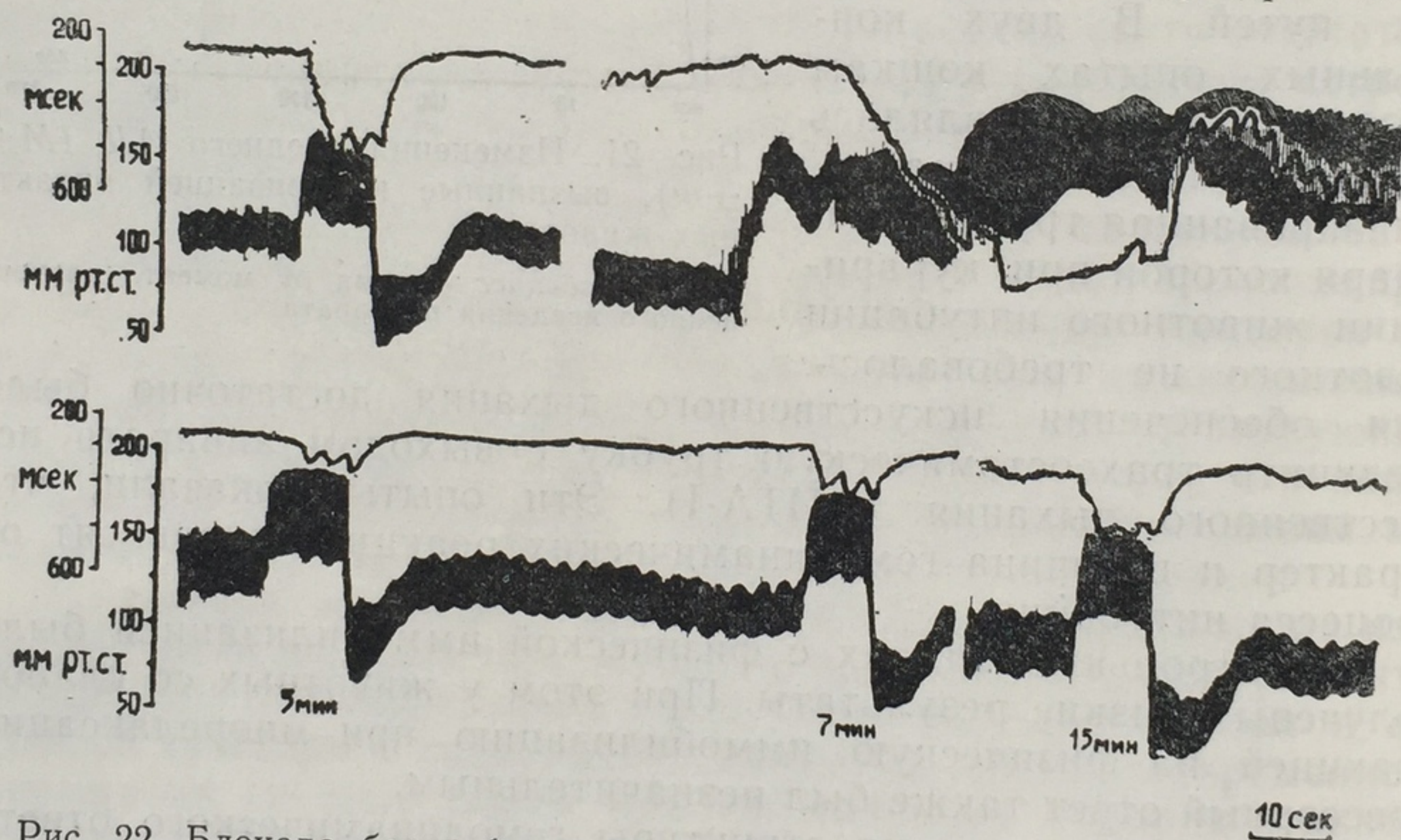


Рис. 22. Блокада барорефлекторной брадикардии при кураризации.

Наверху слева — окклюзия нисходящей аорты, справа — внутривенное введение миорелаксина. Внизу — окклюзия аорты на фоне кураризации. На диаграммах сверху вниз: межсистолический интервал, артериальное давление. 5, 7 и 15 мин — время после введения миорелаксанта.

или кратковременной окклюзией грудной аорты статическая нагрузка сопровождалась торможением барорефлекторной брадикардии. Имеющиеся данные позволяют утверждать, что в подавлении барорефлекса участвуют как рефлекторный — активация мышечных рецепторов, так и чисто центральный механизм (О. С. Медведев, Н. А. Степочкина, 1977, 1978).

В опытах с фармакологической и с физической иммобилизацией повышение АД сочеталось с торможением функции баро-



рефлекса (или было частично обусловлено этим торможением). На рис. 22 представлен результат одного из типичных опытов. Видно удлинение межсистолического интервала (в среднем на 250 мс) при пережатии нисходящей грудной аорты, вызывающем скачкообразный подъем АД. Тестирование барорефлекса через 5, 7 и 15 мин после введения миорелаксина свидетельствует о сильном подавлении рефлекторных влияний с барорецепторов. По-видимому, в развитии достаточно стойкой гипертензии при повторных иммобилизациях может играть роль длительное торможение барорефлекса. Факт относительного его подавления у больных гипертонией хорошо изучен и доказан в клинических исследованиях.

Итак, анализ изменений гемодинамики при иммобилизации свидетельствует об участии в этом процессе тех же центральных механизмов, которые в норме обеспечивают адаптацию сердечно-сосудистой системы к статической физической работе. Однако, при иммобилизации отсутствует само мышечное напряжение, и поэтому гемодинамические реакции метаболически не обоснованы и являются ложноадаптационными.

#### Исследование вегетативной реакции в условиях иммобилизации

Важно отметить, что иммобилизация не только сама приводит к резкому повышению АД, но и способствует усилению прессорных реакций, вызванных другими эмоциогенными факторами, в частности, болевым воздействием. Опыты этой серии проведены на 8 кошках с вживленным на икроножный нерв раздражающим электродом (О. С. Медведев, 1978). Болевая стимуляция нерва у интактного животного велась с такими па-

Таблица 1

Изменения гемодинамики у интактных и кураризированных кошек в ответ на болевую стимуляцию икроножного нерва

Состояние животного	Показатели Условий исследования	Артериальное давление (мм рт. ст.)			Частота сердечных сокращений в мин
		Систолическое	Диастолическое	Среднее	
Интактное	Исходные величины	105±3,0	76±4,2	86±3,5	160±4,7
	При стимуляции	172±5,3	130±6,1	143±5,4	252±4,6
	Через 10 с	134±3,5	91±7,2	106±6,1	209±5,5
	Через 20 с	129±3,6	91±6,4	103±3,5	210±6,4
		116±7,0	81±7,5	93±6,6	175±8,8
Кураризированное	Исходные величины	202±3,9	158±4,4	172±3,3	215±5,0
	При стимуляции	191±3,3	138±5,5	157±4,0	180±13,3
	Через 10 с	187±5,8	135±5,2	153±4,0	172±10,8
	Через 20 с				



раметрами импульсов (10 В, 2 мс, 50 имп/с), которые были достаточны для прямой активации болевых афферентов III и IV групп. При раздражении нерва развивалась генерализованная болевая реакция, включающая моторный, эмоциональный и вегетативный компоненты (табл. 1). Повторение такой же стимуляции через 30—45 мин после начала иммобилизации животного (миорелаксин), когда уровень АД был близок к исходному, приводило к более выраженному и длительному повышению АД. Так, если у интактного животного уровень АД через 20 с после раздражения был на 19% выше исходного, то у кураризированного — на 64%.

### Фармакологическая модуляция вегетативных реакций при иммобилизации

Поиск путей и средств угнетения чрезмерных вегетативных сдвигов при эмоциональном напряжении является актуальной задачей медицины, направленной на профилактику гипертонической болезни и других нейрогенных расстройств. При выборе фармакологических препаратов следует учитывать, что они должны не только подавлять сильные эмоциогенные вегетативные реакции, но и сохранять нормальные адаптационные изменения деятельности сердечно-сосудистой системы. При использовании нашей экспериментальной модели идеальный препарат должен тормозить центральный механизм сомато-вегетативного сопряжения, но не влиять или даже усиливать рефлекторные гемодинамические реакции с мышечных рецепторов, так как только сдвиги, развивающиеся при работе мышц, являются во всех случаях адаптационными.

Согласно полученным ранее данным, бензодиазепиновые транквилизаторы не угнетают рефлекторные адаптационные изменения гемодинамики и существенно не влияют на функцию барорецептивного рефлекса (А. В. Вальдман, О. С. Медведев, 1978). На фоне диазепама сохраняются фазовые подъемы АД во время драки кота с собакой (М. М. Козловская, А. Бешимов, 1975). Поэтому представилось интересным выявить действие этих веществ на процессы сомато-вегетативного сопряжения при иммобилизации.

В опытах на 4 кошках в условиях хронического эксперимента сравнивалась прессорная реакция, вызванная иммобилизацией, в контроле и на фоне действия диазепама, вводимого внутривенно в дозе 1 мг/кг. У трех животных подъем АД на фоне диазепама был меньше, чем в контроле. Опыт на кошке со вживленным на восходящую аорту датчиком электромагнитного флоуметра показал, что при иммобилизации на фоне диазепама снижается периферическое сосудистое сопротивление (рис. 23). Это является одной из причин меньшего, чем в контрольных опытах, подъема АД.

Относ  
шении пр  
зана со  
у кошек  
повышени  
стает цен  
мобилиза  
методов  
ной коман

АД  
мм рт.ст.

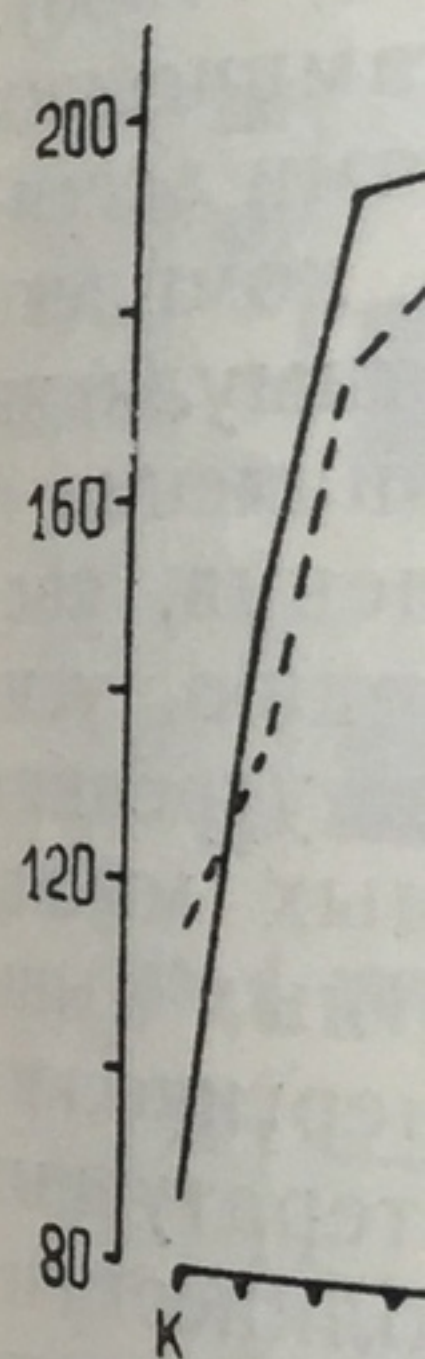


Рис. 23. Гемо  
на фоне дейст

нического о  
ное предпол  
Проведен  
эксперимент  
реакции мо  
адаптационн  
ционных ре  
рического со  
тивного реф  
тензии. Учас  
мов в запус  
тационных р  
является осн  
средств, изб  
ции. Перспек  
заторы бензо



Относительно невысокая эффективность диазепама в отношении прессорной реакции при иммобилизации может быть связана со способностью препарата в дозе 0,5—1 мг/кг вызывать у кошек сильную локомоторную активацию, сопровождающуюся повышением АД. По-видимому, при введении диазепама возрастает центральная команда к скелетным мышцам во время иммобилизации. К сожалению, в настоящее время не существует методов количественного определения интенсивности центральной команды к скелетным мышцам у животных в условиях хро-

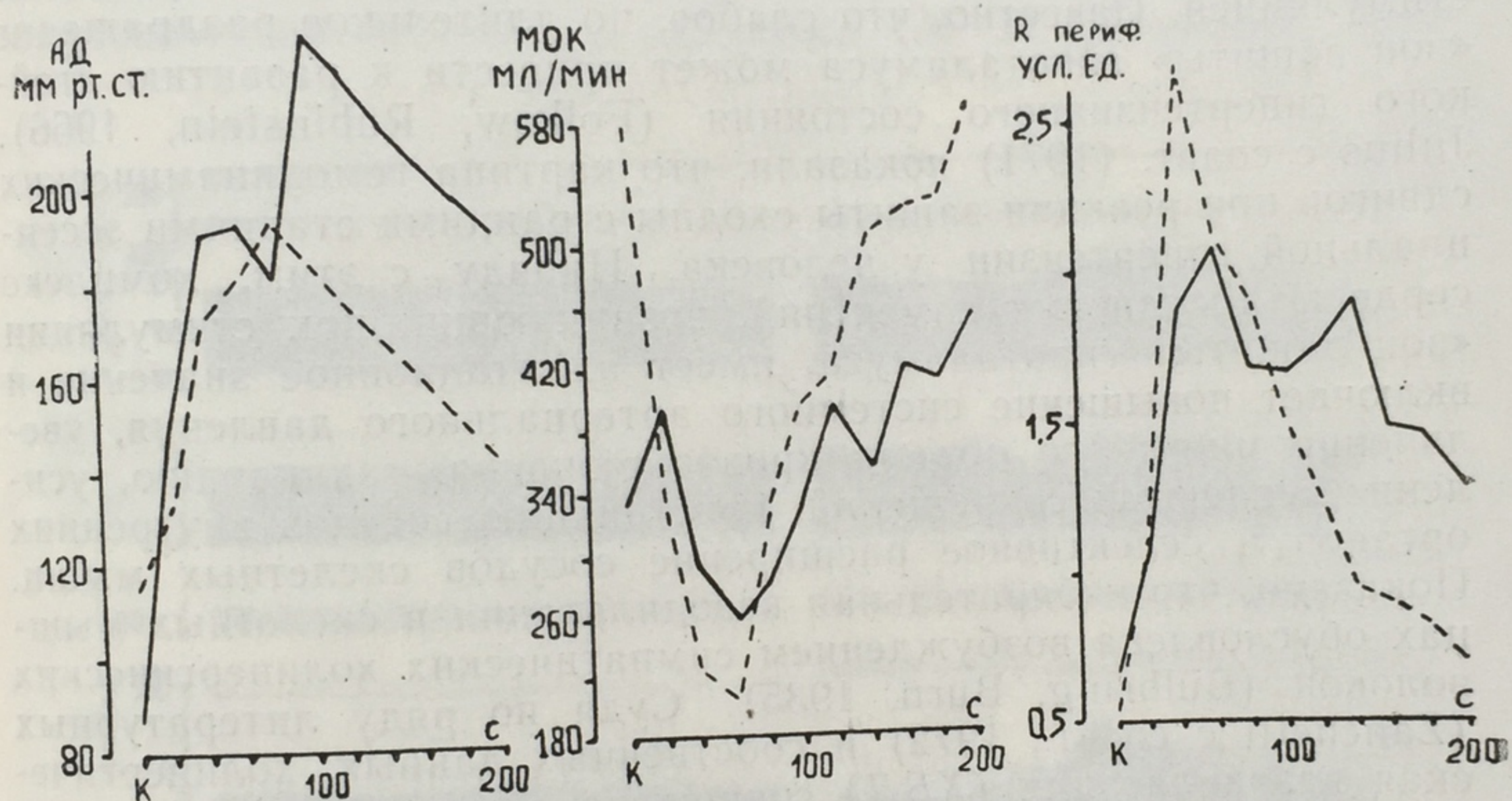


Рис. 23. Гемодинамические сдвиги при кураризации до (сплошные линии) и на фоне действия диазепама (пунктирные линии).

нического опыта, поэтому экспериментально доказать высказанное предположение пока не представляется возможным.

Проведенное исследование показало, что в определенных экспериментальных условиях (иммобилизация) адаптационные реакции могут перейти в метаболически необоснованные, ложноадаптационные. Закрепление ряда механизмов ложноадаптационных реакций — таких как нейрогенное повышение периферического сосудистого сопротивления, торможение барорецептивного рефлекса, может привести к развитию стойкой гипертензии. Участие чисто центрального и рефлекторного механизмов в запуске адаптационных сдвигов и активация ложноадаптационных реакций только за счет центрального механизма является основой для поиска и изучения фармакологических средств, избирательно угнетающих ложноадаптационные реакции. Перспективными в этом отношении могут быть транквилизаторы бензодиазепинового ряда.



# ВЛИЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ НА АДАПТАЦИОННЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ РАЗДРАЖЕНИЕМ «ЭМОЦИОГЕННЫХ» ЗОН ГИПОТАЛАМУСА

М. И. ДОРОХОВА

Экспериментальное моделирование нейрогенных расстройств регуляции сердечно-сосудистой системы путем раздражения центральных структур основано, главным образом, на общности гемодинамических реакций при естественном «психогенном» стрессе с вегетативными сдвигами, вызванными электрической стимуляцией. Известно, что слабое, но длительное раздражение «зон защиты» гипоталамуса может привести к развитию стойкого гипертензивного состояния (Folkow, Rubinstein, 1966). Julius с соавт. (1971) показали, что картина гемодинамических сдвигов при реакции защиты сходна с ранними стадиями эссенциальной гипертензии у человека. Наряду с этим, комплекс сердечно-сосудистых изменений, возникающий при стимуляции «зон защиты» гипоталамуса, имеет адаптационное значение и включает повышение системного артериального давления, увеличение минутного объема кровообращения, тахикардию, усиление сердечных сокращений, констрикцию сосудов внутренних органов и селективное расширение сосудов скелетных мышц. Показано, что избирательная вазодилатация в скелетных мышцах обусловлена возбуждением симпатических холинергических волокон (Bülbring, Burn, 1935). Судя по ряду литературных (Zanchetti с соавт., 1972) и собственных данных, холинергическая вазодилатация (ХВД) сопряжена с двигательным компонентом эмоционально-поведенческой реакции. ХВД возникает, как правило, лишь с началом мышечного ответа, создавая условия для обеспечения работы скелетных мышц в анаэробных условиях. Таким образом, активная вазодилатация является адаптивной гемодинамической реакцией, обеспечивающей моторные проявления при остром эмоциональном стрессе.

Наряду с наличием целого ряда работ, посвященных изучению морфологических субстратов ХВД (Lindgren с соавт., 1956) и ее гемодинамической характеристике (Folkow с соавт., 1966), в литературе почти полностью отсутствуют данные по нейрохимической организации механизмов интеграции ХВД, по изменению ХВД под влиянием основных групп нейротропных средств. В то же время, исследование возможности фармакологической модуляции адаптационных сосудистых реакций в условиях эмоционального стресса представляет несомненный интерес, поскольку позволит расширить наши представления о механизмах действия вазоактивных препаратов и о целесообразности их использования на фоне стресса.

В связи с этим, целью настоящей работы было изучение действия ряда препаратов, используемых в клинике для лечения

нейрогенной ар-  
нарные сосуди  
в условиях ост  
ляцией «зон за

Гемодинамич  
«зон защиты»

Результаты  
билизованных  
полученных на

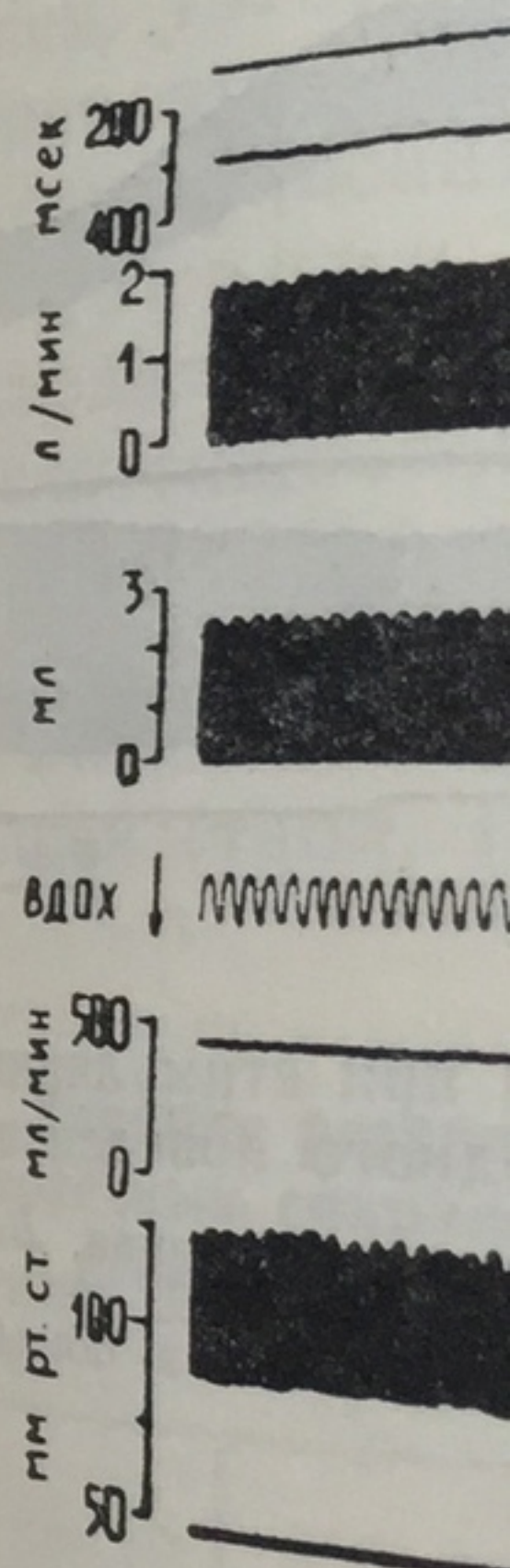


Рис. 24. Увеличение «зоны защиты» в условиях свободного дыхания. Слева — стимуляция осциллограммах в во-  
вый кровоток в во-  
давление; инт

О. С. Медведев  
В связи с этим б  
ных в условиях с  
туры гемодинами  
ных зон гипотала  
на ненаркотизиро  
кованных ранее  
дились на кошка  
производилось в



нейрогенной артериальной гипертензии, на системные и регионарные сосудистые реакции у ненаркотизированных кошек в условиях острого эмоционального стресса, вызванного стимуляцией «зон защиты» гипоталамуса.

### Гемодинамические реакции, возникающие при стимуляции «зон защиты» гипоталамуса у ненаркотизированных кошек

Результаты острых опытов на наркотизированных или иммобилизованных животных могут сильно отличаться от данных, полученных на интактных животных (М. И. Дорохова, 1975;

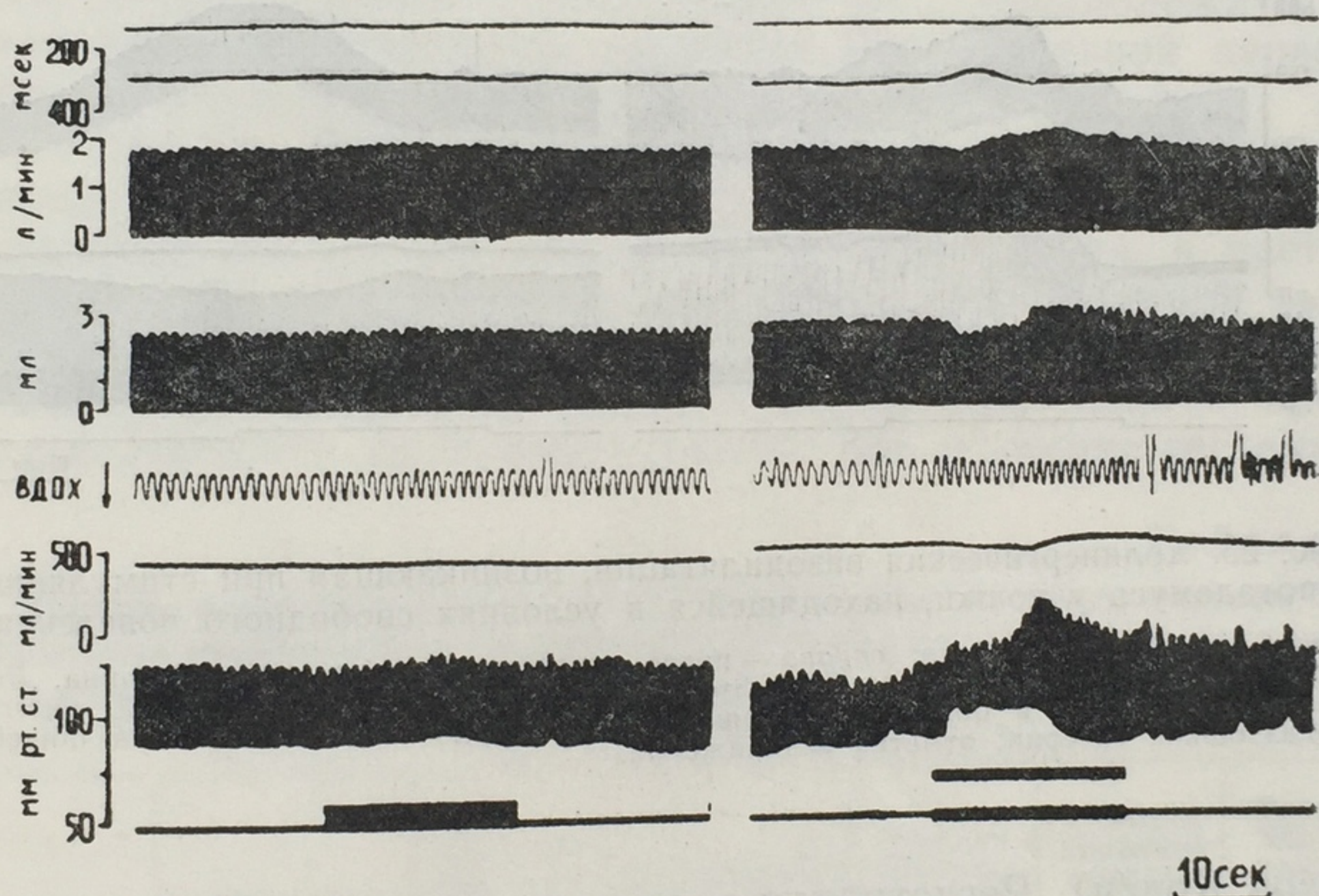


Рис. 24. Увеличение минутного объема кровообращения при стимуляции «зоны защиты» гипоталамуса у кошки, находящейся в условиях свободного поведения.

Слева — стимуляция током 100 мка; справа — стимуляция током 200 мка. На осциллограммах сверху вниз: актограмма; межсистолический интервал; фазовый кровоток в восходящей аорте; ударный объем сердца; внутритрахеальное давление; интегральный МОК; системное АД; отметка раздражения.

О. С. Медведев с соавт., см. статью в настоящем сборнике). В связи с этим были выполнены контрольные опыты на животных в условиях свободного поведения с целью уточнения структуры гемодинамической реакции при раздражении эмоциогенных зон гипоталамуса и сопоставления с результатами опытов на ненаркотизированных, кураризированных животных, опубликованных ранее (М. И. Дорохова, 1975). Эксперименты проводились на кошках. Животным на стереотаксическом аппарате производилось вживление электродов в определенные зоны



гипоталамуса (Lindgren с соавт., 1956; М. И. Дорохова, 1975). Затем имплантировались датчики для хронической регистрации минутного объема кровообращения (МОК), кровотока в общей подвздошной артерии и системного артериального давления (АД). Методы регистрации АД, мгновенного значения частоты сердечных сокращений и дыхания описаны ранее (О. С. Медведев, Н. А. Степочкина, 1977). МОК и кровоток в подвздошной артерии измерялись электромагнитным флоуметром MF-46

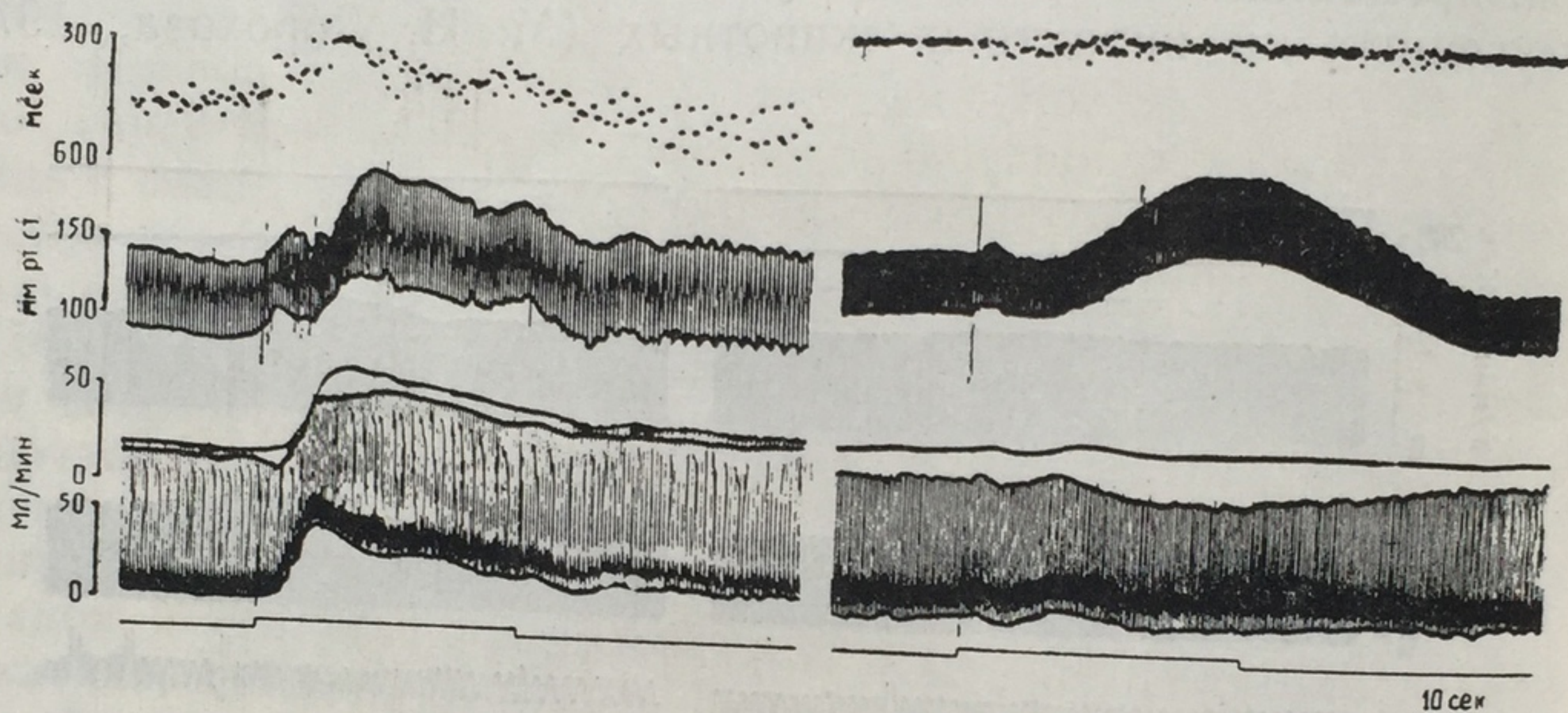


Рис. 25. Холинергическая вазодилатация, возникающая при стимуляции гипоталамуса у кошки, находящейся в условиях свободного поведения. Слева — исходная реакция; справа — после введения 1 мг/кг метилатропина. На осциллограммах сверху вниз: межсистолический интервал; системное АД; интегральный кровоток в общей подвздошной артерии; фазовый кровоток в общей подвздошной артерии; отметка раздражения.

(Нихон Коден). Регистрация вегетативных параметров производилась на приборе Мингограф-81.

Показано, что раздражение «зон защиты» гипоталамуса сопровождается увеличением уровня АД и МОК, причем увеличение частоты сердечных сокращений, так и ударный объем (рис. 24). В опытах с регистрацией объемной скорости кровотока в подвздошной артерии наблюдалось увеличение кровотока при стимуляции эмоциогенных структур гипоталамуса. Блокада периферических М-холинорецепторов метилатропином приводила к исчезновению реакции увеличения кровотока (рис. 25), что доказывает холинергическую природу ее возникновения.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об отсутствии резких различий в характере гемодинамических ответов между интактными и кураризированными животными, что позволило нам провести основную серию фармакологических экспериментов на кураризированных животных.

Влия  
пока

Для ана  
пам и обз  
препаратов  
что в центр  
имеют боль  
зования (Ch  
таламуса, в  
(relay station  
насыщенным  
Sladek, 1975)  
именно этот  
ХВД-импульс  
Резерпи  
наблюдались  
чинало снижа  
сировало с теч  
ния резерпина  
систолического  
кардией (табл

Влияние рез  
сердечных сок  
и реакцию в

Время после введения	Исх средн мм
Исходные величины	116
35—40 мин	95
60—100 мин	76

Примеч  
( $P < 0,05$ ).

АД обуслов  
сердце. О с  
зерпина сви  
перфузионно



## Влияние фармакологических препаратов на фоновые показатели и реакции сердечно-сосудистой системы, вызванные стимуляцией гипоталамуса

Для анализа использовались: резерпин, катапресан, диазепам и обзидан. Преимущественный выбор адренореактивных препаратов был определен наличием литературных данных о том, что в центральной регуляции деятельности сердца и сосудов имеют большое значение альфа- и бета-адренергические образования (Chalmers, 1975). Показано, что именно те зоны гипоталамуса, в которых происходит переключение ХВД-путей (relay station — Eliasson с соавт., 1951), являются областями, насыщенными катехоламинергическими структурами (Cheung, Sladek, 1975). Следовательно, можно было предположить, что именно этот вид медиации участвует в центральной передаче ХВД-импульсации.

**Резерпин.** Эффекты резерпина, вводимого в дозе 1,5 мг/кг, наблюдались каждые 30 мин в течение 2,5 ч. Системное АД начинало снижаться сразу после введения препарата, и прогрессировало с течением времени (табл. 1). Поскольку после введения резерпина наблюдалось нарастающее со временем снижение систолического давления, сопровождаемое выраженной брадикардией (табл. 1), то можно полагать, что снижение системного

Таблица 1

Влияние резерпина в дозе 1,5 мг/кг на фоновые величины частоты сердечных сокращений и среднего АД, а также на сосудистые реакции и реакцию возрастания частоты сердечных сокращений, вызванных стимуляцией гипоталамуса

Время после введения	Исходное среднее АД мм рт. ст.	Прессорная реакция системного АД (мм рт. ст.)	Исходная частота сердечных сокращений (уд/мин)	Реакция частоты сердечных сокращений (уд/мин)	Реакция снижения перфузионного давления (ХВД) в (мм рт. ст.)	Реакция подъема перфузионного давления (вазоконстрикция) (мм рт. ст.)
Исходные величины	116,5±5,4	61,7±5,5	193,3±5,4	19,7±3,4	45,3±2,9	46,0±2,7
35—40 мин	95,3±4,4*	95,1±3,9*	148,6±9,2*	42,0±5,0*	24,2±3,2*	20,0±3,4*
60—100 мин	76,5±3,9*	60,0±3,4*	153,3±8,8	11,0±1,4*	11,8±2,3*	11,3±1,9*

Примечание: \* — изменения достоверны по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ).

АД обусловлено отчасти угнетающим влиянием препарата на сердце. О сосудистом компоненте гипотензивного эффекта резерпина свидетельствует снижение диастолического и падение перфузионного давления.



Прессорная реакция АД, вызванная стимуляцией гипоталамуса, через 30—40 мин после введения резерпина резко увеличивалась, но еще через 30 мин наблюдалось значительное ее торможение (табл. 1). Сходные результаты были получены в опытах Е. С. Миловидовой (1963), также наблюдавшей временное увеличение прессорных реакций, вызванных раздражением большеберцового нерва через 30—60 мин после введения резерпина. Следует отметить, что изменения прессорной реакции АД сопровождались своеобразными изменениями частоты сердечных сокращений (табл. 1). Через 30—40 мин после введения резерпина в ответ на стимуляцию гипоталамуса частота сердечных сокращений возрастала значительно больше, чем до введения препарата, а затем, одновременно с уменьшением прессорной реакции АД, наблюдалось угнетение и тахикардии. Констрикторные реакции сосудов задней конечности, возникающие при стимуляции гипоталамуса, также уменьшались под влиянием резерпина (табл. 1).

Таким образом, транзиторное увеличение прессорного ответа АД совпадало по времени с угнетением центральных вазоконстрикторных реакций, что позволяет усомниться в сосудистом генезе этого эффекта резерпина. С другой стороны, усиление тахикардии и увеличение амплитуды пульсового давления, сопровождающее временное увеличение прессорного ответа АД, свидетельствуют о возрастании роли сердечного компонента этой реакции под влиянием резерпина. Возможно, увеличение МОК в ответ на центральную стимуляцию связано с уменьшением емкости венозного русла, обусловленным повышением чувствительности венозных сосудов к действию катехоламинов, развивающимся после введения резерпина (Altura, Zweifach, 1966).

Снижение вазоконстрикторных реакций в задней конечности кошки может быть связано с угнетающим влиянием препарата и на центральные и на периферические отделы вегетативной нервной системы. Для уточнения локализации действия резерпина были поставлены контрольные опыты со стимуляцией периферического отрезка симпатической цепочки на уровне L<sub>4</sub> — L<sub>5</sub>. Вазоконстрикторная реакция на симпатическую стимуляцию после введения резерпина постепенно снижалась и через 1—1,5 ч извращалась в дилататорную. Литературные данные также свидетельствуют о наличии извращающего влияния резерпина на стимуляцию эфферентных симпатических путей (Bülbring, Burn, 1935; Folkow, Uvnäs, 1948).

ХВД под влиянием резерпина прогрессивно снижалась: через 30—40 мин — на 46,6%; через 1—1,5 ч — на 74,1% и через 1 ч 45 мин — 2 ч составляла лишь 11,9% от исходной реакции (табл. 1). Это угнетение не может быть объяснено периферическим компонентом действия препарата, поскольку периферический эффект резерпина создает условия для возрастания дила-

тации, а не  
результаты ко  
цепочки. Поз  
пином связан  
ные механиз  
Таким обр  
ферическим с  
и фазные сдв  
тивные гемод  
нение на фоне  
К а т а п р е  
пресан вводило  
стемное АД по  
нально увеличе  
чины среднего  
ниями систолич  
перфузионное д  
оказывал незна  
на прессорные р  
муляцией. Через  
прессорная реак

#### Влияние фармако и регионарные

Назва- ние препа- рата	Доза в мг/кг	Вре- мя посл введе- (мин)
Исходные величины		
Ката- пресан	0,01	25—45 80—14
	0,03	
Исходные величины		
Обездан	0,2	5—15 5—15 20—30
	1	
Исходные величины		
Диа- зепам	0,5	5—15 5—15 5—15
	1,5	
—	3	5—15 5—15
	—	



тации, а не ее подавления. Подтверждением этому служат результаты контрольных опытов со стимуляцией симпатической цепочки. Поэтому можно полагать, что торможение ХВД резерпином связано с угнетающим влиянием препарата на центральные механизмы этой реакции.

Таким образом, резерпин, являющийся центральным и периферическим симпатолитиком, снижает исходный тонус сосудов и фазные сдвиги гемодинамики, но угнетает при этом и адаптивные гемодинамические реакции, что затрудняет его применение на фоне стрессового состояния.

**Катапресан.** Центральный альфа-адреномиметик катапресан вводился внутривенно в дозах 0,01; 0,03; 0,07 мг/кг. Системное АД под влиянием катапресана снижалось пропорционально увеличению дозы препарата (табл. 2). Изменение величины среднего АД обусловлено сходными по величине снижениями систолического и диастолического давления. Исходное перфузионное давление изменялось недостоверно. Катапресан оказывал незначительное и недостоверное угнетающее влияние на прессорные реакции АД, вызванные гипоталамической стимуляцией. Через час после введения препарата в дозе 0,03 мг/кг прессорная реакция АД уменьшалась на 7%, что совпадает

Таблица 2

Влияние фармакологических препаратов на среднее АД и системные и регионарные сосудистые реакции, возникающие при стимуляции «зон защиты» гипоталамуса

Название препарата	Доза в мг/кг	Время после введения (мин)	Исходное среднее АД (мм рт. ст.)	Прессорная реакция системного АД (мм рт. ст.)	Реакция снижения перфузионного давления (ХВД) (мм рт. ст.)	Реакция подъема перфузионного давления (вазоконстрикция) (мм рт. ст.)
Катапресан	Исходные величины		115,5±6,7	52,4±6,7	37,6±2,6	22,8±7,7
	0,01	25—45	114,8±6,5	62,9±7,7	55,9±3,5*	23,3±10,9
	0,03	80—145	63,3±4,1*	48,7±8,9	82,6±6,7*	12,8±3,9
Обзидан	Исходные величины		113,3±3,6	54,1±6,2	28,9±3,7	25,1±5,2
	0,2	5—15	95,6±6,9*	64,3±6,2	41,1±3,5*	20,3±4,8
		5—15	97,8±6,3*	60,9±6,9	47,0±7,4*	29,5±6,6
	1	20—30	94,9±9,4*	49,7±8,9	49,7±5,9*	13,0±2,6*
Диазепам	Исходные величины		120,7±5,4	45,3±4,4	47,6±2,5	24,3±2,2
	0,5	5—15	128,8±5,5	24,7±4,0*	44,4±4,9	9,9±1,5*
	1,5	5—15	131,6±4,8	26,0±3,5*	40,5±6,5	9,1±1,2*
	3	5—15	130,3±6,4	26,1±4,8	45,0±7,7	7,4±1,0

\* —  $P < 0,05$ .



с данными других авторов (А. В. Вальдман с соавт., 1974; Schmitt с соавт., 1968).

На ХВД катапресан оказывал влияние, противоположное действию резерпина. Через 25—40 мин после введения 0,01 мг/кг дилатация увеличивалась на 18 мм рт. ст., через 40 мин — 1 ч 40 мин после 0,03 мг/кг — еще на 15 мм рт. ст. и через 1,5—2,5 ч после введения 0,03 мг/кг наблюдалось максимальное увеличение исследуемой реакции — ХВД возрастала в 2,2 раза, т. е. падение перфузионного давления составляло  $82,6 \pm 6,7$  мм рт. ст. Следует отметить, что наряду с увеличением амплитуды наблюдалось и увеличение длительности этой реакции. Наблюдаемый эффект может быть связан лишь с центральным действием вещества, т. к. фаза кратковременного периферического эффекта катапресана проявляется вазоконстрикцией (Schmitt с соавт., 1968; Klupp с соавт., 1970), что может только препятствовать развитию ХВД.

Сопоставление доз катапресана, вызывающих снижение системного АД и уменьшение реакций системного АД и вазоконстрикторных реакций показывает, что этот препарат в большей степени подавляет механизмы поддержания исходного сосудистого тонуса, чем фазические вазоконстрикторные реакции. Это подтверждается и результатами целого ряда электрофизиологических исследований (А. В. Вальдман с соавт., 1974; В. А. Цырлин, 1975; Schmitt с соавт., 1968; Klupp с соавт., 1970). Различная эффективность катапресана в отношении фоновой тонической активности симпатических нервов и вызванных реакций, видимо, и является нейрофизиологической основой сохранения рефлекторных механизмов саморегуляции сердечно-сосудистой системы на высоте гипотензивного действия катапресана. Двукратное увеличение ХВД, наблюдаемое в наших экспериментах, свидетельствует о том, что катапресан способен не только сохранять адаптивные механизмы регуляции сосудистого тонуса, но и усиливать их.

Таким образом, катапресан, в отличие от резерпина, обладает угнетающим влиянием преимущественно на тонические нейрональные пути. Однако, несомненным преимуществом этого препарата является его активирующий эффект на адаптивные сердечно-сосудистые реакции. Можно полагать, что катапресан, увеличивая мышечный кровоток, способен увеличивать физическую работоспособность. В связи с этим, представляет интерес клиническое изучение эффективности катапресана при спазмах регионарных сосудов.

Обзидан. Центральный бета-адренолитик обзидан вводился внутривенно в дозах 0,2 и 1 мг/кг.

Препарат уже в дозе 0,2 мг/кг вызывал снижение системного АД, увеличение дозы не приводило к усилению гипотензивного эффекта (табл. 2). Введение обзидана приводило к снижению систолического давления и выраженной брадикардии — макси-



мальное снижение частоты сердечных сокращений — на 65 уд/мин ( $P < 0,001$ ) — наступало через 5—15 мин после введения 1 мг/кг препарата. Имеется также ряд литературных данных о том, что наряду с отрицательным хронотропным действием обзидан способен вызывать уменьшение МОК (Sannerstedt, 1974). Таким образом, в гипотензивном эффекте обзидана, несомненно, большую роль играет его угнетающее влияние на сердце. Причем, как показано в экспериментах с внутримозговыми введениями препарата, этот эффект обусловлен не только блоком бета<sub>1</sub>-рецепторов миокарда, но и блокадой бета-рецепторов, расположенных в задних отделах гипоталамуса (Bhargava, 1975).

Наблюдаемое в наших опытах снижение диастолического давления подтверждает литературные данные о центральном сосудорасширяющем эффекте обзидана. Гипотензивный эффект обзидана сочетался в наших опытах с повышением тонуса сосудов задней конечности. Полагаем, что полученные данные не исключают возможности снижения общего периферического сопротивления, так как неизвестно влияние препарата на сосудистый тонус других областей.

Прессорные реакции системного АД изменялись под влиянием обзидана недостоверно. Обзидан уменьшал реакции частоты сердечных сокращений на стимуляцию гипоталамуса, но достоверно только при введении препарата в максимальной дозе.

Через 5—15 мин после введения 0,2 мг/кг обзидана ХВД увеличивалась на 12 мм рт. ст. ( $P < 0,05$ ). Увеличение дозы препарата приводило лишь к недостоверному возрастанию реакции. Максимальное усиление ХВД наблюдалось через 20—30 мин после введения 1 мг/кг, когда ХВД увеличивается в 1,7 раза (рис. 26). Из 13 зарегистрированных вазоконстрикторных реакций 4 (меньшие по амплитуде) перешли в ХВД сразу же после введения первой дозы. Увеличение дозы до 1 мг/кг не привело к статистически достоверному увеличению ХВД (табл. 2). Вазоконстрикторные реакции снижались, но достоверным является лишь максимальное уменьшение на 12 мм рт. ст. ( $P < 0,05$ ), наступающее через 20—30 мин после введения 1 мг/кг (табл. 2). По-видимому, переход вазоконстрикторных реакций в ХВД нельзя объяснить лишь угнетающим действием препарата на констрикторную импульсацию, так как для торможения последней нужны дозы обзидана значительно большие, чем для извращения констрикторных реакций в ХВД.

Таким образом, обзидан обладает угнетающим влиянием и на фонный уровень АД и на вызванные сосудистые реакции. Это наблюдение совпадает с клиническими данными о высокой эффективности этого препарата при лечении нейрогенной гипертензии. Наряду с этим, обзидан способен усиливать ХВД, обеспечивая ответ на стрессовое воздействие.



Изменение ХВД под влиянием симпатолитика резерпина, альфа-адреномиметика катапресана и бета-адреноблокатора обзидана позволяет полагать, что центральная организация этой вазодилататорной реакции включает адренергическое звено.

**Д и а з е п а м.** Диазепам, являющийся представителем группы транквилизаторов, вводился внутривенно в дозах 0,5; 1,5 и 3 мг/кг. Препарат не вызывал существенных изменений исходных уровней среднего, систолического, диастолического и пер-

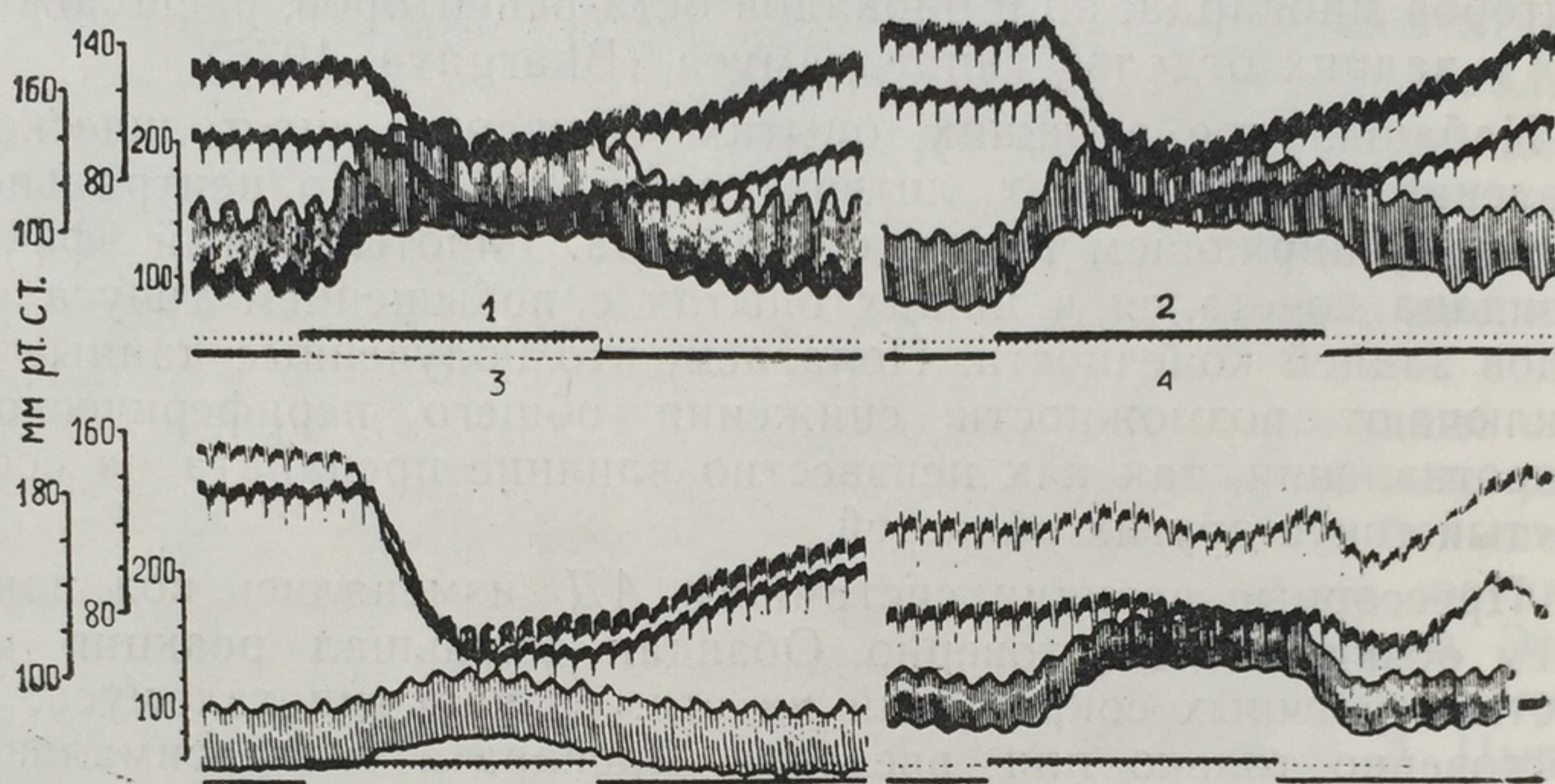


Рис. 26. Влияние обзидана на холинергическую вазодилатацию, вызванную стимуляцией гипоталамуса у ненаркотизированной кураризированной кошки.

1 — исходная реакция; 2 — через 15 мин после введения 0,2 мг/кг обзидана; 3 — через 15 мин после введения 1 мг/кг обзидана; 4 — после введения 1 мг/кг метилатропина. На осциллограммах сверху вниз: перфузионное давление в левой бедренной артерии; перфузионное давление в правой бедренной артерии; системное АД; отметка раздражения; отметка времени (1 с).

фузионного давлений (табл. 2). Прессорные реакции АД, сопровождавшие ХВД или вазоконстрикторные реакции в задней конечности кошки снижались приблизительно одинаково на 30—40 мм рт. ст. (табл. 2). В пределах исследуемых доз этот эффект не являлся дозозависимым. Наблюдение об угнетении прессорных реакций АД согласуется с литературными данными о том, что диазепам подавляет прессорные реакции АД, оказывая преимущественное влияние на структуры гипоталамуса (Antonaccio, Halley, 1975). Снижение прессорных реакций АД сопровождалось снижением реакций и систолического и диастолического давления. В опытах на хронических животных в условиях свободного поведения с регистрацией основных гемодинамических параметров отмечалось уменьшение реакции МОК, что может являться причиной снижения прессорной реакции АД. В опытах на кураризированных кошках мы наблюдали угнетение центральных вазоконстрикторных реакций под влиянием диазепама (табл. 2).



Таким образом, снижение прессорных реакций АД, вызываемое диазепамом, обусловлено и сердечным и сосудистым угнетающим действием препарата.

ХВД под влиянием диазепама, несмотря на подавление прессорного сдвига АД, вызванного гипоталамическим раздражением, изменялась незначительно и разнонаправленно. Все эти изменения недостоверны. В работе Volme с соавт. (1967), изучавших влияние транквилизатора хлордиазепоксида в дозе 5 мг/кг на гемодинамические реакции, возникавшие при стимуляции «зон защиты» гипоталамуса, получены сходные результаты: угнетение прессорной реакции АД при неизменной ХВД. Учитывая, что диазепам активирует ГАМК-ергическую медиацию (Costa с соавт., 1975), можно полагать, что ГАМК не принимает существенного участия в интеграции ХВД.

Диазепам, подавляющий наведенные сдвиги АД при почти неизменных фоновых величинах, по-видимому, является удачным препаратом для профилактики гипертонической болезни. Тем более, что этот препарат способен оставлять интактными адаптивные гемодинамические реакции. Результаты проведенного исследования убедительно свидетельствуют о неоднородности центральных гипотензивных средств в плане их влияния на адаптационные гемодинамические реакции, что необходимо учитывать в клинической практике.

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ БАРОРЕЦЕПТОРНЫХ РЕФЛЕКСОВ ПРИ АКТИВАЦИИ СТРУКТУР ГИПОТАЛАМУСА

Е. Н. ЕКИМОВ, В. А. ЦЫРЛИН

Известно, что усиление функциональной деятельности гипоталамических структур, достигаемое в экспериментальных условиях электрическим раздражением зон «защиты» мозга, приводит к повышению артериального давления, увеличению минутного объема кровообращения, констрикции резистивных сосудов внутренних органов и кожи, изменению регионарных кровотоков — т. е. к гемодинамическим проявлениям, характерным для начальных стадий гипертонической болезни. Одним из возможных механизмов, обуславливающих гипертензию при активации зон «защиты», является уменьшение функциональной деятельности барорецепторных рефлексов. Однако, возможности гипоталамической модуляции барорецепторных рефлексов проанализированы крайне недостаточно и практически отсутствуют сведения о влиянии лекарственных препаратов на процессы взаимодействия между гипоталамо-ретикулярными влияниями и афферентацией из механорецепторных зон сердечно-сосудистой системы. В то же время, антигипертензивный эффект ней-



ротропных соединений центрального действия может быть обусловлен фармакологической коррекцией не только процессов нисходящего облегчения вазомоторных нейронов спинного мозга, но и нарушений гипоталамической регуляции барорецепторного контроля гемодинамики (А. В. Вальдман, 1976). Учитывая, что барорецепторные рефлексy играют определенную роль в регуляции эмоциональной реактивности (Lasey, Lasey, 1971), антигипертензивное действие этих соединений может сочетаться с их антистрессорным эффектом.

Для решения этих вопросов в острых опытах на кошках исследовалось влияние нейропсихотропных соединений — веществ общеугнетающего действия (этаминала натрия, хлоралозы, уретана), транквилизаторов (диазепама, оксилидина), соединений с центральным аденопозитивным эффектом (клофелина, допегита) на рефлекторную гипотензию и дилатацию регионарных сосудов, обусловленные повышением давления в каротидных синусах, и изменения барорецепторных рефлексy, возникающие при стимуляции структур гипоталамуса. Влияние препаратов на гипоталамическую модуляцию барорефлексy оценивалось сравнением величины прессорных реакций артериального давления и изменения тонуса регионарных сосудов, вызванных раздражением гипоталамуса в условиях стабилизированного давления в каротидных синусах (блуждающие нервы перерезались) и одновременной стимуляцией гипоталамуса и барорецепторов каротидных синусов давлением, превышающем исходное на величину, равную реакции системного артериального давления (АД) при стимуляции гипоталамуса в условиях постоянного давления в каротидных синусах.

#### Барорецепторная регуляция сосудистого тонуса в условиях электрической стимуляции зон защиты гипоталамуса

Сверхпороговое раздражение вентро-медиального, переднего или заднего гипоталамуса при стабилизированном давлении в каротидных синусах (аутоперфузия гемодинамически изолированных каротидных синусов насосом постоянной производительности) приводила к прессорной реакции АД ( $77 \pm 5\%$  по сравнению с исходным уровнем), констрикции сосудов кишечника и задней конечности (перед опытами вводился метацин в дозе 2 мг/кг). Повышение давления в каротидных синусах (табл. 1) вызывало, наоборот, снижение АД и дилатацию регионарных сосудов.

Одновременная стимуляция гипоталамуса и барорецепторов давлением, превышающим исходный уровень на величину, равную амплитуде прессорной реакции, всегда приводила только к прессорным реакциям АД. Эти реакции условно можно было разделить на три типа. Реакции первого типа характеризова-



Таблица 1

Влияние нейротропных средств на депрессорные реакции артериального давления (АД) и уменьшение сопротивления кровотоку в сосудах задней конечности (R — ЗК), вызванные активацией каротидных синусов

Препарат и доза в мг/кг	Величины ответов (в % к исходному уровню) при активации каротидных синусов давлением (мм рт. ст.)					
	15—20		35—40		55—60	
	АД	R-ЗК	АД	R-ЗК	АД	R-ЗК
До введения Этаминал натрий (1—3)	10±1 5±1*	13±1 7±0,5*	18±2 14±1*	25±0,5 17±0,5*	23±1 18±1*	27±2 17±1*
До введения Этаминал натрий (5—10)	10±1,5 6±0,5*	14±1 7±1*	19±1 11±1*	29±1 16±1*	24±2 15±2*	29±1 20±1*
До введения Диазепам (1)	14±1 13±1	12±1 12±1	19±2 16±2	27±1 21±1	23±1 19±1	32±1 30±1
До введения Оксилидин (0,5—1)	9±1 6±2	6±1	9±1 6±3	7±1 8±2	15±3 12±3	9±1 9±1
До введения Допегит (20)	17±4 17±1	27±4 29±5	21±1 24±2	40±5 38±3	25±2 28±2	45±8 39±2
До введения Клофелин (0,003—0,006)	9±0,5 6±1	4±2 5±3	16±3 14±2	9±1 8±4	20±1 18±3	15±1 14±1
До введения Клофелин (0,009—0,015)*	9±0,5 5±0,5*	4±2 2±0,5*	16±3 9±4*	9±1 7±3	20±1 12±2*	15±1 15±3

Примечание: \* — изменения достоверны по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ).

лись незначительным уменьшением амплитуды прессорного ответа АД (по сравнению с величиной реакции при стабилизированном давлении в каротидных синусах) на  $4,5 \pm 0,5\%$ , повышением сопротивления кровотоку в сосудах кишечника (на  $46 \pm 7\%$ ) и незначительным снижением сопротивления кровотоку в сосудах задней конечности (на  $18 \pm 4\%$ ). Второй тип сосудистых ответов характеризовался большим снижением прессорной реакции АД (на  $15 \pm 1\%$ ) и разнонаправленными изменениями сопротивления кровотоку в регионарных сосудах (в ряде опытов повышение давления в каротидных синусах приводило к уменьшению вазоконстрикции в кишечнике с увеличением сосудистого сопротивления в задней конечности, в других опытах наблюдалась обратная зависимость). Реакции первого и второго типов возникали, как правило, при локализации раздражающего электрода в вентро-медиальном и заднем гипоталамусе.



При локализации электрода в переднем гипоталамусе модуляции барорецепторных рефлексов не отмечалось (третий тип ответов). В этих случаях повышение перфузионного давления в каротидных синусах приводило к уменьшению прессорной реакции АД на величину, близкую к амплитуде депрессорной реакции при активации только каротидных синусов, и уменьшению вазоконстрикции в регионарных сосудах.

Таким образом, возбуждение структур гипоталамуса, ответственных за интеграцию сомато-вегетативных реакций эмоционального стресса, приводит к выраженному изменению функциональной активности барорецепторных рефлексов. Следовательно, прирост АД, наблюдаемый при активации вентро-медиального и заднего гипоталамуса и сопровождающийся угнетением барорефлексов, обусловлен не только непосредственной активацией преганглионарных нейронов (за счет гипоталамо-ретикуло-спинальных, гипоталамо-спинальных нисходящих путей), но и модуляцией барорецепторных рефлексов. В свою очередь, угнетение прессорных реакций, вызываемое нейротропными средствами, может быть обусловлено не только нормализацией процессов нисходящего облегчения вазомоторных нейронов, но и восстановлением барорефлекторной регуляции кровообращения. Анализ литературных данных о центральной организации барорецепторных рефлексов позволяет предположить, что угнетение барорецепторных рефлексов, которое наблюдалось при стимуляции зон «защиты» гипоталамуса, связано с изменением функциональной активности нейронов ядра солитарного тракта, на которых конвергируют первичные афферентные волокна IX—X пар черепно-мозговых нервов. Изменение активности нейрональных элементов, расположенных в области этого ядра, должно приводить как к уменьшению рефлекторной брадикардии, вызванной активацией каротидных синусов, так и к изменению барорецепторных рефлексов в отношении АД и нейрогенного сосудистого тонуса. Некоторые морфологические данные (Saper с соавт., 1976), в которых отмечены прямые связи между гипоталамусом и ядром солитарного тракта, электрофизиологические наблюдения (McAllen, 1976), показавшие, что у кошек ответы нейронов ядра солитарного тракта, активируемых стимуляцией синусового нерва, полностью тормозятся при кондиционирующем раздражении зон «защиты» гипоталамуса, подтверждают это предположение.

#### **Влияние веществ общеугнетающего действия на гипоталамическую регуляцию барорецепторных рефлексов**

Хлоралоза (20—40 мг/кг), уретан (400—600 мг/кг) и этаминал-натрий (1—10 мг/кг) не влияли на показатели исходной гемодинамики, но уменьшали прессорные сдвиги, вызванные стимуляцией вентро-медиального и заднего гипоталамуса при ста-



билизированном давлении в каротидных синусах. В отдельных опытах величина прессорных реакций и сдвиги регионарного сосудистого тонуса, обусловленные раздражением гипоталамуса, оставались без изменений после введения хлоралозы или уретана.

Депрессорные реакции АД, вызванные активацией каротидных синусов, проявили определенную устойчивость к депримирующему действию наркотических препаратов. Только этаминал натрий (табл. 1) уменьшал вазомоторные ответы, в то время как хлоралоза и уретан на них не влияли. В то же время общие анестетики уменьшали ответ при совместной активации гипоталамуса и барорецепторов в значительно большей степени, чем прессорные реакции при стабилизированном давлении в каротидных синусах. Эта же зависимость наблюдалась в отдельных опытах, когда после введения хлоралозы или уретана реакции АД, вызванные стимуляцией гипоталамуса при постоянном давлении в каротидных синусах, практически не изменялись.

Таким образом, результаты наших наблюдений показали, что вещества общеугнетающего действия в дозах, незначительно уменьшающих реакции АД при постоянном давлении в каротидных синусах, существенно уменьшали вазомоторные сдвиги при одновременном раздражении гипоталамуса и барорецепторов. Основываясь на данных Takashi, Keiji (1976) о том, что этаминал натрий устраняет гипоталамическое торможение вызванного ответа, возникающего в ядре солитарного тракта при стимуляции синусового нерва, можно предположить, что одной из причин изменения гипоталамической регуляции барорецепторных рефлексов, вызываемых веществами общеугнетающего действия, является влияние на гипоталамический и стволотой отделы центральной нервной системы.

### **Влияние транквилизаторов на гипоталамическую регуляцию барорецепторных рефлексов**

Как видно из табл. 1, ни диазепам, ни оксидин не вызывают усиления депрессорных реакций АД и регионарной вазодилатации при повышении давления в каротидных синусах. В то же время, диазепам в дозе 0,5 мг/кг уменьшал прессорные реакции АД, вызванные раздражением заднего и медиального гипоталамуса при стабилизированном внутрисинусовом давлении. Уменьшение реакции АД сопровождалось снижением прироста сосудистого давления в кишечнике и конечности. Увеличение дозы препарата (1—3 мг/кг) усиливало депримирующий эффект диазепама. Прессорные реакции, вызванные стимуляцией переднего гипоталамуса, проявили определенную устойчивость к действию диазепама. В ряде опытов после введения препарата реакции АД, возникающие при раздражении передней гипоталамической области, могли даже возрасти. Окси-



лидин, подобно диазепаму, уменьшал амплитуду вазомоторных ответов, вызванных стимуляцией гипоталамуса при стабилизированном внутрисинусовом давлении.

В табл. 2 представлены данные о влиянии диазепама и оксилидина на реакции, вызванные одномоментным раздражением гипоталамуса и барорецепторов. Видно, что транквилизаторы существенно нарушают гипоталамическую модуляцию барорецепторных рефлексов.

Таблица 2

**Влияние нейротропных средств на прессорные реакции артериального давления (АД) и увеличение сопротивления кровотоку в сосудах задней конечности (R-ЗК) при субпороговом раздражении гипоталамуса в условиях стабилизированного давления в каротидных синусах и при одновременной активации гипоталамуса и барорецепторов**

Препарат и доза мг/кг	Величины реакций (в % к исходному уровню)				
	Раздражение гипоталамуса при стабилизированном внутрикаротидном давлении		Типы реакций	Активация гипоталамуса и каротидных синусов	
	АД	R-ЗК		АД	R-ЗК
До введения	65±7	58±4	I тип	60±6	40±7
Этаминал натрий (1—3)	52±8	26±10		36±6*	14±5*
До введения	83±8	105±7	II тип	73±3	90±8
Диазепам (0,5)	71±4	85±6		60±3*	61±6
(1,0)	55±4*	45±3*		46±2*	36±5*
До введения	75±6	85±5	III тип	42±4	54±10
Диазепам (0,5)	48±5*	54±5*		24±1*	27±5*
(1,0)	32±4*	17±10*		23±2*	21±5
До введения	68±10	38±8	I тип	64±6	9±7
Оксилидин (0,05)	60±5	31±6		59±4	21±6*
(0,1—0,5)	46±6*	25±6		23±5*	11±3*
До введения	59±5	130±20	I тип	53±4	90±10
Допегит (1—5)	46±9	119±21		39±3	81±12
(20)	25±5*	30±20*		20±6*	20±8*
До введения	72±3	28±5	I тип	69±7	27±4
Клофелин (0,003—0,006)	68±5*	35±5		62±4	35±10
(0,009—0,015)	51±9*	33±9		51±5*	30±7

Примечание: перед опытами вводился метацин в дозе 2 мг/кг;  
\* —  $P < 0,05$ .

Способность оксилидина и диазепама восстанавливать барорецепторные рефлексы в условиях стимуляции структур гипоталамуса позволяет высказать предположение, что восстановление гомеостатических механизмов может иметь значение не только в антигипертензивной, но и антистрессорной активности этих соединений. Известно, что активация барорецепторов при



водит не только к гипотензивной реакции, но и уменьшает эмоциональную реактивность (Lasey, Lasey, 1971) и электрическую активность мозга (В. Н. Черниговский, 1960).

### Влияние клофелина и допегита на гипоталамическую регуляцию барорецепторных рефлексов

Клофелин уже в дозах 0,003—0,006 мг/кг достоверно уменьшал прессорные реакции АД и регионарную вазоконстрикцию, обусловленные стимуляцией медиального и заднего гипоталамуса при постоянном давлении в каротидных синусах. Введение препарата в большой дозе (0,009—0,015 мг/кг) могло предотвращать сдвиги АД и регионарную вазоконстрикцию. В то же время депримирующий эффект в меньшей степени проявлялся в отношении реакций, возникающих при стимуляции переднего гипоталамуса. В 3 опытах (из 5 наблюдений, где раздражалась передняя гипоталамическая область) прессорные реакции АД увеличивались после введения клофелина. Допегит уже в дозах 5—20 мг/кг угнетал прессорные реакции АД и регионарную вазоконстрикцию при стимуляции гипоталамуса (табл. 2). Суммарные данные по влиянию допегита и клофелина на депрессорные реакции АД и регионарную вазодилатацию, возникающие при активации барорецепторов каротидных синусов, представлены в табл. 1. Видно, что клофелин уменьшает, а допегит существенно не влияет на барорецепторные рефлексы.

Исследование влияния клофелина и допегита на вазомоторные ответы, вызванные одномоментным раздражением гипоталамуса и барорецепторов, не выявило эффекта этих соединений на гипоталамическую регуляцию барорецепторных рефлексов. Как видно из табл. 2, клофелин в одинаковой степени уменьшает величину прессорных реакций как в условиях стабилизированного, так и переменного давления в каротидных синусах. Тип вазомоторного ответа не изменялся и после введения допегита. Таким образом, ни клофелин, ни допегит не оказывают влияния на гипоталамическую регуляцию барорецепторных рефлексов, а депримирующий эффект этих соединений на вазомоторные ответы обусловлен нарушением гипоталамо-ретикулярных, и гипоталамо-спинальных влияний.

Хотя клофелин и допегит не влияют на модуляцию барорецепторных рефлексов, обусловленную стимуляцией гипоталамуса, это не означает отсутствия возможности восстановления барорефлексов при использовании этих соединений в условиях естественного эмоционального стресса. Известно (В. А. Цырлин, 1975; А. В. Вальдман, 1976), что вегето-моторные проявления естественной эмоционально-стрессовой реакции, регистрируемые у животных в условиях свободного поведения, угнетаются клофелином в значительно большей степени, чем эти же реакции (у этих же животных) при стимуляции гипоталамуса. Не ис-



ключено, что клофелин и допегит могут угнетать как непосредственно гипоталамические нейроны, так и нервные элементы вышележащих отделов мозга. Изменение функционирования гипоталамических нервных элементов может не отразиться на эффектах, обусловленных их электрическим раздражением, так как при стимуляции нервных структур электрическим током активируются не только сома нейрона, но и его отростки. Однако, для ответа на этот вопрос необходимо проведение исследований по влиянию соединений на изменения барорецепторных рефлексов, возникающие у животных при эмоциональном напряжении в условиях свободного поведения.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ОСТРЫМ ЭМОЦИОНАЛЬНЫМ СТРЕССОМ У ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ СВОБОДНОГО ПОВЕДЕНИЯ

М. Ф. БРАВКОВ, В. А. ЦЫРЛИН

Показано (см. статью Е. Н. Екимова, В. А. Цырлина в настоящем сборнике), что реализация гемодинамических эффектов при стимуляции зон «защиты» мозга осуществляется не только за счет усиления процессов нисходящего облегчения вазомоторных нейронов спинного мозга, но и уменьшением их торможения со стороны барорецепторов. Исходя из этого можно предположить, что подавление функции барорецепторных рефлексов при эмоционально-стрессовой ситуации является одним из механизмов, обуславливающих появление гипертензивной реакции, а фармакологическая коррекция нисходящей модуляции барорецепторных рефлексов — способом регуляции вегетативных проявлений эмоционального стресса.

Естественно, что наиболее адекватным методом изучения роли барорецепторных систем в возникновении гипертензивной реакции при эмоциональном стрессе и возможностей их фармакологической регуляции является проведение исследований на бодрствующих животных. Поэтому в серии исследований у кошек, находящихся в условиях свободного передвижения в экспериментальной камере, регистрировались дыхание, артериальное давление (АД), пульсовой интервал между каждым ударом сердца (ПИ), минутный объем кровообращения (МОК) и тестировалась величина барорецепторных рефлексов. Последнее достигалось искусственным подъемом артериального давления (вызванного внутривенным введением мезатона) как в период покоя, так и в момент эмоционального напряжения, вызванного помещением собаки в экспериментальную камеру. Количественная оценка барорефлекса производилась по изменению периода

сердечный  
с исполь  
анализов  
ский, 197

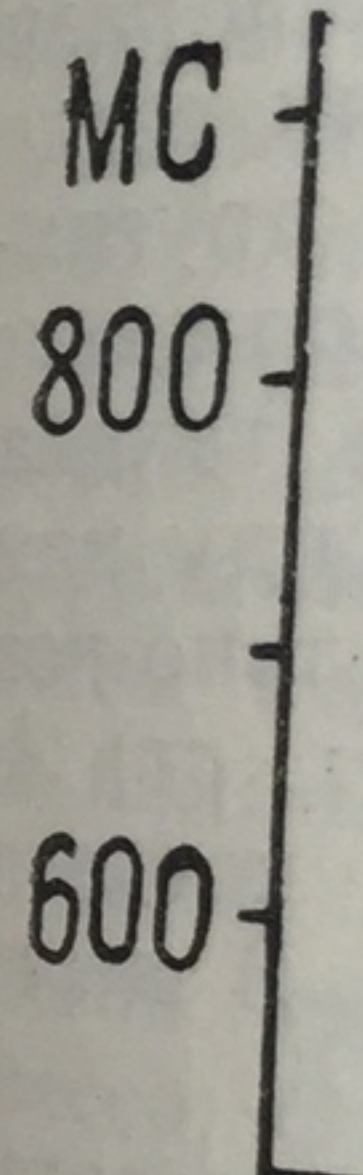


Рис. 27. Изучение артериального давления. Стрессовый абсцисс сокращения рефлекса.

Изучение гипер

У кошек среднего АД кровообращения сокращений для исследования в условиях эмоционального напряжения по мере раз



сердечных сокращений, обусловленного гипертензией (рис. 27), с использованием методов регрессионного и корреляционного анализов (Smyth с соавт., 1969; М. Ф. Бравков, Б. Г. Бершадский, 1978).

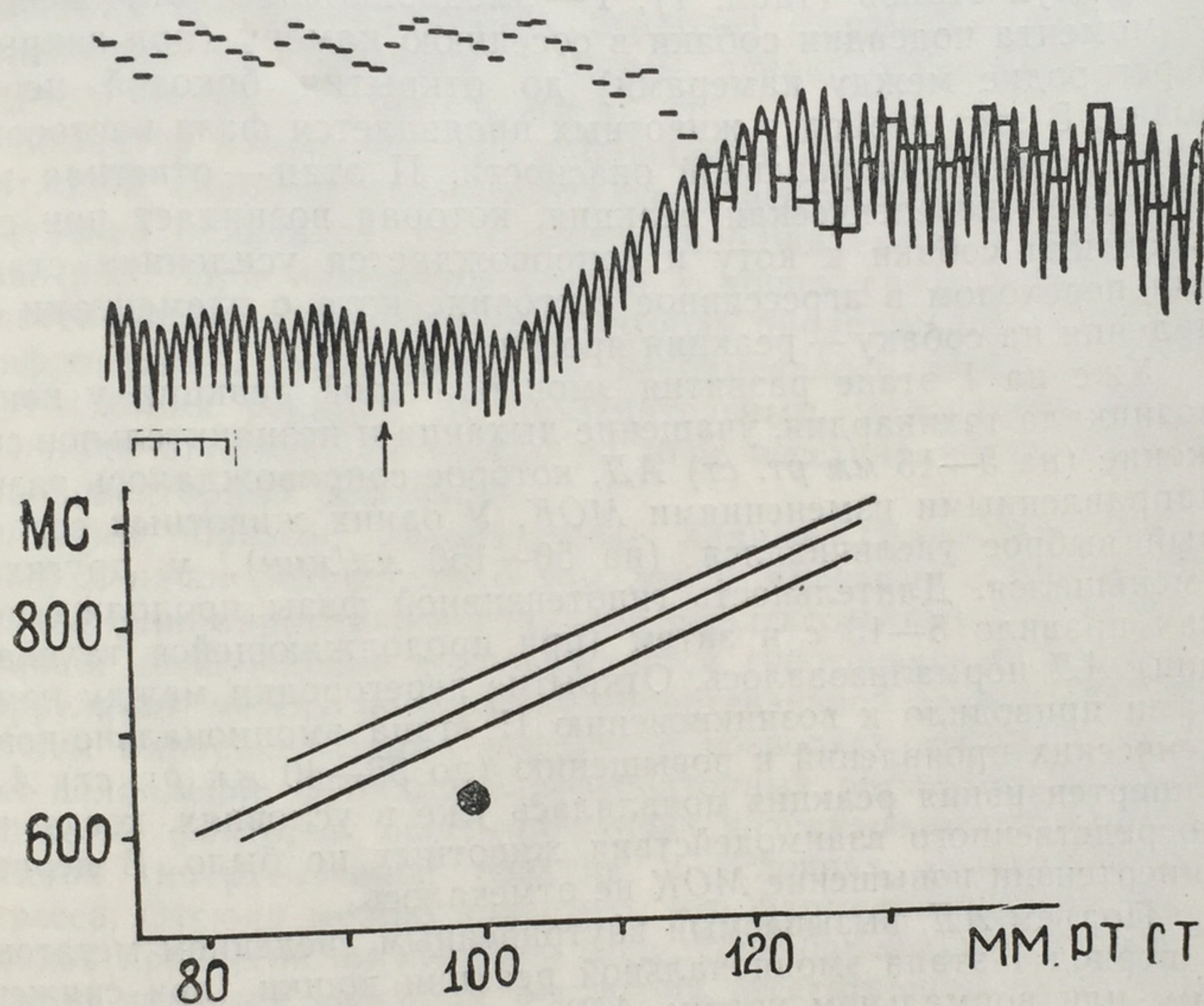


Рис. 27. Изменение периода сердечных сокращений при подъеме артериального давления у бодрствующей кошки.

На кимограмме — сверху вниз: период сердечных сокращений; артериальное давление. Стрела — введение мезатона. Отметка времени — 1 с. На графике — по оси абсцисс — уровень артериального давления, по оси ординат — период сердечных сокращений. Каждая прямая — результат однократного тестирования барорефлекса.

### Изучение роли барорецепторных рефлексов в обеспечении гипертензивных реакций при эмоциональном стрессе

У кошек, находящихся в экспериментальной камере, уровень среднего АД составлял 70—90 мм рт. ст., минутный объем кровообращения — 420—620 мл/мин, средний период сердечных сокращений 350—550 мс, регрессионный коэффициент, отражающий величину барорецепторных рефлексов — 4—12 мс/мм рт. ст. Для исследования брались животные, которые по реагированию в условиях стресс-ситуации характеризовались высокой степенью эмоционального напряжения, возникающего уже при появлении собаки в экспериментальной камере и углубляющегося по мере развития конфликтной ситуации.



В динамике развития острой эмоционально-стрессовой реакции, возникающей при конфликтном взаимодействии кота и собаки, оценивали ряд поведенческих проявлений по разработанной (М. М. Козловская, А. Бешимов, 1975) схеме с выделением двух этапов (табл. 1): I — эмоциональное напряжение — от момента подсадки собаки в соседнюю камеру (при закрытой перегородке между камерами) до открытия боковой перегородки. В этот период у животных проявляется фаза настораживания, ожидания реальной опасности. II этап — ответная эмоционально-поведенческая реакция, которая возникает при приближении собаки к коту и сопровождается усилением страха или переходом в агрессивное состояние кота с элементами нападения на собаку — реакция ярости.

Уже на I этапе развития эмоциональной реакции у кошек возникала тахикардия, учащение дыхания и незначительное снижение (на 5—15 мм рт. ст) АД, которое сопровождалось разнонаправленными изменениями МОК. У одних животных сердечный выброс увеличивался (на 50—150 мл/мин), у других — уменьшался. Длительность гипотензивной фазы продолжалась, как правило 5—15 с и затем (при продолжающейся тахикардии) АД нормализовалось. Открытие перегородки между камерами приводило к возникновению II этапа эмоционально-поведенческих проявлений и повышению (до 35—40 мм рт. ст) АД. Гипертензивная реакция появлялась уже в условиях, когда непосредственного взаимодействия животных не было. В период гипертензии повышение МОК не отмечалось.

Подъем АД, вызываемый внутривенным введением мезатона в период I этапа эмоциональной реакции кошки (при сниженном или нормальном уровне АД), не выявил изменения барорефлекторной брадикардии. В то же время в период гипертензии наблюдалось отчетливое уменьшение (до  $0-0,7 \pm 0,4$  мс/мм рт. ст.) регрессионного коэффициента и, соответственно, подавление функции барорецепторных рефлексов.

Отчетливая корреляция между изменениями величины барорецепторных рефлексов и повышением АД у кошек при эмоционально-стрессовой ситуации позволила предположить, что одним из механизмов возникновения гипертензивной реакции является изменение функции барорецепторных рефлексов. Тогда можно было допустить, что у животных, когда барорефлексы значительно уменьшены, уменьшается (или исчезает) гипертензивная фаза вегетативной реакции эмоционального стресса.

С целью проверки этого предположения у ряда животных была произведена перерезка сино-каротидных и аортальных нервов. В первые 3—7 дней после сино-каротидно-аортальной деафферентации повышение АД (вызванное внутривенным введением мезатона в дозе 0,03—0,04 мг/кг) не приводило к развитию брадикардии, но затем (на 4—8 день) барорецепторные рефлексы начинали восстанавливаться. Непосредственно после

перерезки н  
которая пр  
значительно  
лась только  
окончания  
существенно  
среднего со

Характере  
рентацией  
щественно  
животных.  
гипотензия  
конфронта  
пертензивн  
начинала п  
барорецепт

Таким о  
1976) и на  
тацией син  
нальное во  
корреляция  
тением бар  
что подавл  
одним из ф  
менной ги  
стресса. От  
рекция про  
лексов явл  
эмоционал

Влияние н  
р

Этам и  
тельный с  
препарата  
уменьшали  
конфронта  
тельном с  
внешних п  
вотные сла  
чительно у  
реакция. У  
ного и акт  
фронтации  
Этамин  
исходного  
регрессион



перерезки нервов возникала резкая тахикардия (до 250 уд/мин), которая продолжалась до восстановления барорефлекса, АД значительно повышалось, но гипертензивная реакция продолжалась только несколько часов. В момент эксперимента (после окончания постоперационного периода) средний уровень АД существенно не отличался от нормы, однако отклонения АД от среднего составляли 35—50 мм рт. ст.

Характер изменений АД, наблюдавшихся у кошек с деафферентацией сино-каротидно-аортальной рефлексогенных зон, существенно отличался от сдвигов, наблюдаемых у интактных животных. При появлении собаки у кошек сразу развивалась гипотензия без изменения ПИ, которая продолжалась все время конфронтации. Повышения АД не отмечалось. Небольшая гипертензивная реакция (с незначительным уменьшением ПИ) начинала проявляться только по мере восстановления у кошек барорецепторных рефлексов.

Таким образом, литературные данные (Baccelli с соавт., 1976) и наши результаты о том, что у животных с деафферентацией сино-каротидно-аортальной рефлексогенных зон эмоциональное возбуждение сопровождается гипотензивной реакцией, корреляция между появлением гипертензивной реакции и угнетением барорецепторных рефлексов позволяет говорить о том, что подавление функции барорецепторных рефлексов является одним из факторов, обеспечивающих возникновение кратковременной гипертензивной реакции в условиях эмоционального стресса. Отсюда можно допустить, что фармакологическая коррекция процессов нисходящей модуляции барорецепторных рефлексов является способом регуляции вегетативных проявлений эмоционально-стрессовой реакции.

#### Влияние нейротропных средств на регуляцию барорецепторных рефлексов в условиях эмоционального стресса

Этаминал натрия. Этаминал натрия оказывал значительный седативный эффект. После внутреннего введения препарата уже в дозах 1—3 мг/кг животные успокаивались, уменьшались реакции на манипуляции экспериментатора. При конфронтации с собакой эффект препарата проявлялся в значительном снижении эмоционального напряжения и уменьшении внешних проявлений реакции страха и ярости (табл. 1). Животные слабее реагировали на появление собаки в камере, значительно уменьшалась или полностью отсутствовала голосовая реакция. Уменьшались также проявления пассивно-оборонительного и активно-оборонительного поведения при близкой конфронтации.

Этаминал натрия в дозе 1 мг/кг практически не изменял исходного АД и частоты сердцебиений, несмотря на снижение регрессионного коэффициента. При введении препарата в боль-



Таблица 1

Сравнение действия нейротропных средств на некоторые показатели ответной реакции животных в условиях эмоционально-стрессовой ситуации

Регистрируемые проявления	Клофелин		Допегит		Резерпин			Этаминал натрий			Николит
	Дозы в мг/кг										
	0,001	0,003	10—20	40—50	0,1			1,0	3,0	50—100	
	Время после введения препарата (в ч)										
	0,5	1—1,5		1	4—5	24	0,5		0,5—1,5		
I этап											
Настораживание	↓	↓ ↓ ↓	↓	↓ ↓	О	↓ ↓ ↓	↓	↓	↓ ↓ ↓	↓ ↓	
Ориентация в сторону стресс-объекта	О	О	О	О	О	О(↓)	О	О	О(↓)	О	
Эмоциональное возбуждение	↓	↓ ↓ ↓	↓	↓ ↓	О	↓ ↓ ↓	↓	↓	↓ ↓ ↓	↓	
Дистантные признаки угрозы или страха	↓	↓ ↓ ↓	↓	↓ ↓	О(↓)	↓ ↓ ↓	↓	↓	↓ ↓ ↓	↓	
II этап											
Нарастающее эмоциональное напряжение	↓ ↓	Страх	↓ ↓ ↓	↓	О	↓ ↓ ↓	↓	↓	↓ ↓ ↓	↓	
		Ярость	↓ ↓ ↓	О(↓)	↓	О	↓ ↓ ↓	О(↓)	↓	↓ ↓ ↓	О(↑)
Голосовые реакции	↓	Шипение	↓ ↓ ↓	О(↓)	О	↓ ↓ ↓	О(↓)	↓	↓ ↓ ↓	О(↑)	
		Урчание	↓ ↓ ↓	↓	О	↓ ↓ ↓	О(↓)	↓	↓ ↓ ↓	О	
Эмоционально выразительные проявления при близкой кон-фронтации	↓	Проявления пассивно - оборонительного поведения	↓ ↓ ↓	О(↓)	О	↓ ↓	↓	↓	↓ ↓ ↓	↓	
		Проявления активно - оборонительного поведения	↓ ↓ ↓	О(↓)	↓	О(↓)	↓ ↓ ↓	О(↓)	↓	↓ ↓ ↓	↑

Примечание: О — без изменения; ↑ — усиление; (↑) и (↓) соответственно незначительное усиление и ослабление; ↓ ↓, ↓ ↓ ↓ — нарастающее ослабление ответа.

шей дозе брэдикар АЛ, част Снизил натрия с тахикард пертензии барореце Клоф у кошек Препарат пино. Уже шлась в (0,003 мг ной степе приближе но при н в драку. снижалас полу). При в мое увели ровало с уровня А, кратковре после вве не неско 160 мл/мл барорефл реакции А. До пе циональн эмоционал собаки в к коту от баку сохр меньше, у отделе нально-по Наряду в дозах 10 занную с току, брессорна жением, н существен Введен Исходного



шей дозе (3 мг/кг) еще большее уменьшение барорефлекторной брадикардии сопровождалось повышением уровня системного АД, частоты сердцебиений и МОК (на 70—90 мл/мин).

Снижение эмоциональной реакции после введения этиминала натрия сопровождалось уменьшением прессорных сдвигов АД и тахикардии. Как видно из табл. 2, параллельно снижению гипертензивной реакции восстанавливалась исходная величина барорецепторного рефлекса.

К л о ф е л и н. Через 15—20 мин после введения клофелина у кошек наблюдался выраженный транквилизирующий эффект. Препарат значительно понижал эмоционально-стрессовую реакцию. Уже после введения клофелина в дозе 0,001 мг/кг уменьшалась выраженность реакции (табл. 1). С увеличением дозы (0,003 мг/кг) уменьшалось эмоциональное напряжение, в равной степени понижались страх, тревога, ярость. При близком приближении собаки кот, как правило, не нападал на собаку, но при настойчивых провокациях животные иногда вступали в драку. При этом интенсивность двигательных движений резко снижалась (одиночные удары лапой кот наносил лежа на полу).

При введении клофелина у кошек отмечалось дозо-зависимое увеличение регрессионного коэффициента, которое коррелировало с нарастанием брадикардии и снижением исходного уровня АД, причем последнее изменялось двухфазно: после кратковременного повышения АД (на 3—7 мин) непосредственно после введения препарата следовал период длительной (в течение нескольких часов) гипотензии. МОК снижался на 110—160 мл/мин. При конфронтации также отмечалось усиление барорефлекса с уменьшением степени тахикардии и прессорной реакции АД (табл. 2).

Д о п е г и т. Допегит, в основном, оказывал влияние на эмоционально-поведенческую реакцию на первом этапе: снижалось эмоциональное напряжение и тревога животных при появлении собаки в камере. Однако, при близком приближении собаки к коту ответные реакции страха и ярости с нападением на собаку сохранялись или несколько ослабевали, но значительно меньше, чем после введения клофелина и этиминала натрия. У отдельных котов допегит в большей степени понижал эмоционально-поведенческую реакцию при конфронтации.

Наряду со снижением эмоциональной реактивности допегит в дозах 10—20 мг/кг вызывал незначительную гипотензию, связанную с уменьшением периферического сопротивления кровотоку, брадикардию и усиление барорецепторных рефлексов. Прессорная реакция АД, обусловленная эмоциональным напряжением, несколько уменьшилась после введения препарата без существенных изменений барорефлекса.

Введение допегита в дозах 40—50 мг/кг, наряду с усилением исходного барорефлекса и возникновением выраженной бради-



Таблица 2

Влияние нейротропных средств на изменение параметров гемодинамики, обусловленных эмоционально-стрессовой ситуацией

		Изменения (в %) исходных значений			Изменения сдвигов гемодинамики (в %), обусловленных эмоциональным стрессом			
Препарат, доза мг/кг	Время после введения препарата (в ч)	АД	ПИ	$\bar{B}$	$\Delta$ АД	$\Delta$ ПИ	$\bar{B}^*$	
Клофелин	0,001 0,003 10—20	1	(↓) 4±1	(↑) 7±1	(↑) 9±3	(↓) 18±3	(↓) 14±2	55±4
			(↓) 17±1	(↑) 18±2	(↑) 33±3	(↓) 54±8	(↓) 37±4	102±3
			(↓) 4±2	(↑) 6±2	(↑) 28±6	(↓) 22±6	(↓) 3±1	0
Допегит	40—50	1,5—2	(↑) 22±2	(↑) 13±1	(↑) 51±8	(↓) 57±8	(↓) 6±3	78±5
			(↑) 20±3	(↑) 8±1	(↓) 18±4	(↓) 31±4	(↓) 32±4	14±4
Резерпин	0,1	1 4—5 24	(↓) 16±1	(↑) 6±1	(↑) 36±5	(↓) 59±5	(↓) 45±5	62±4
			(↓) 11±1	(↑) 7±1	(↑) 17±5	(↓) 97±9	(↓) 29±3	64±3
			(↑) 4±2	(↓) 2±1	(↓) 29±3	(↓) 30±7	(↓) 20±3	36±6
Этаминал натрий	1 3	0,5	(↑) 5±1	(↓) 12±2	(↓) 37±3	(↓) 44±8	(↓) 37±5	81±6
			—	—	—	(↑) 13±6	—	0
Никотинат лития	50—100	0,5—1,5	—	—	—	—	—	—

Примечание: АД — артериальное давление; ПИ — пульсовый интервал;  $\bar{B}$  — регрессионный коэффициент;  $B^*$  — за 100% принята величина барорефлекса (регрессионного коэффициента) до конfrontации.

кардии, при  
жением пр  
реакции б  
явлением  
Резер  
нально-пов  
изменений.  
коты лож  
расслаблял  
риментатор  
иональное  
приблизжен  
принимали  
у некоторы  
ия. Через  
практически  
эмоционал  
лось состо  
вал на пр  
Измене  
резерпина  
через час  
чительное  
сопровожд  
жением М  
ния резер  
циента, с  
150—160

Гипер  
сионного  
не измен  
время, че  
ной реак  
и регрес  
резерпин  
при умер  
значения  
почти ис  
АД (20—  
часы пос  
Ник  
дозе 50—  
жение, н  
ности на  
Я. В. М.  
эффекте  
рия, уст



кардии, приводило к повышению АД, сопровождающегося снижением МОК (на 50—80 мл/мин). Уменьшение прессорной реакции при эмоциональном напряжении сопровождалось проявлением барорефлекторной брадикардии (табл. 2).

**Резерпин.** Через час после введения резерпина эмоционально-поведенческая реакция внешне оставалась без видимых изменений. Через 4—5 ч отмечалось резкое угнетение животных: коты ложились на пол экспериментальной камеры, мышцы расслаблялись, резко понижались реакции на действия экспериментатора. При конфронтации значительно снижалось эмоциональное напряжение, уменьшались тревога, страх: при приближении собаки животные не отступали в угол камеры, не принимали позу пассивной обороны. Но при близком контакте у некоторых животных возникала защитная агрессивная реакция. Через 24 ч после введения препарата седативный эффект практически не отмечался. В то же время при конфронтации эмоциональное напряжение оставалось сниженным, уменьшилось состояние страха, тревоги и кот как-бы «смелее» реагировал на приближение собаки.

Изменение эмоционального напряжения после введения резерпина коррелировало с динамикой кровообращения. Если через час после введения препарата наблюдалось только незначительное уменьшение исходного регрессионного коэффициента, сопровождающееся гипертензией (на  $15 \pm 2$  мм рт. ст.) и снижением МОК (на 60—70 мл/мин), то через 4—5 ч после введения резерпина возникало увеличение регрессионного коэффициента, снижение уровня АД (табл. 2) и возрастание МОК (на 150—160 мл/мин).

Гипертензивная реакция, тахикардия и изменение регрессионного коэффициента при конфронтации с собакой практически не изменялись через час после введения препарата. В то же время, через 4—5 ч наблюдалось отчетливое угнетение прессорной реакции, увеличение депрессорной фазы (на  $4 \pm 1$  мм рт. ст.) и регрессионного коэффициента. Через 24 ч после введения резерпина барорецепторный рефлекс оставался повышенным при уменьшившейся гипотензии, МОК вернулся к исходным значениям. При эмоциональном стрессе прессорные реакции почти исчезали; возникали выраженные депрессорные реакции АД ( $20 \pm 2$  мм рт. ст.). Степень тахикардии, как и в первые часы после введения препарата, оставалась сниженной.

**Никотинат лития.** При введении никотината лития в дозе 50—100 мг/кг ослаблялось исходное эмоциональное напряжение, вызванное необычной обстановкой и ожиданием опасности на первом этапе конфронтации, что согласуется с данными Я. Б. Максимовича, В. И. Кресюна (1976) о транквилизирующем эффекте препарата. В отличие от клофелина и этаминала натрия, устранение страха после введение никотината лития сопро-



вождалось усилением элементов вызванной агрессии. Снижая страх, препарат активировал защитное поведение животных, т. е. проявлялся антифобический эффект. У животных с исходной эмоционально-поведенческой реакцией ярости ответная реакция после введения препарата практически не изменялась.

Введение никотината лития не оказывало влияния на гемодинамические показатели в норме, а при конфронтации отмечалась тенденция к увеличению прессорных реакций (табл. 2).

Результаты проведенных исследований показали, что угнетение эмоциональной реактивности, транквилизирующий эффект изученных препаратов коррелирует с их способностью уменьшать гипертензивные реакции, обусловленные острым эмоциональным стрессом. В свою очередь снижение прессорных реакций АД сопровождалось восстановлением функции барорецепторных рефлексов. Из этого можно заключить, что восстановление функции барорецепторных рефлексов под влиянием лекарственных препаратов является одной из причин уменьшения гипертензивных реакций.

Анализ ряда литературных данных позволяет предположить, что восстановление барорецепторных рефлексов под влиянием разных соединений обусловлено различными причинами. Так, исследования, проведенные Е. Н. Екимовым, В. А. Цырлиным (см. статью в настоящем сборнике), свидетельствуют о том, что вещества общеугнетающего действия (этаминал натрий, в частности) нарушают модуляцию барорецепторных рефлексов, вызванную стимуляцией структур гипоталамуса, что обусловлено, повидимому, влиянием препарата на стволые отделы мозга. В то же время, вещества с центральным адренопозитивным эффектом (клофелин, допегит), не влияющие на гипоталамическую модуляцию барорецепторных рефлексов, восстанавливают барорефлексы, измененные естественной стресс-ситуацией. В связи с этим, можно предположить, что соединения с центральным адренопозитивным эффектом угнетают либо непосредственно гипоталамические нейроны, либо пути их активации при эмоциональном напряжении.

Таким образом, проведенные исследования показали, что изменение функции барорецепторных рефлексов является одним из факторов, обуславливающих вегетативное обеспечение эмоционально-стрессовых ответов, а фармакологическая коррекция процессов нисходящей модуляции барорефлексов — одним из способов регуляции гипертензивных реакций. Следовательно, нормализация барорецепторных рефлексов, нарушенных у больных гипертонической болезнью (Bristow с соавт., 1969; Gribbin с соавт., 1971), может являться одной из принципиальных возможностей антигипертензивной терапии.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ЭМОЦИОНАЛЬНО-НЕГАТИВНЫХ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОЗИТИВНЫХ СИСТЕМ МОЗГА В МЕХАНИЗМЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Э. Э. ЗВАРТАУ

Эпидемиологические данные о возрастающем распространении случаев злоупотребления лекарственными веществами, свидетельства биологического и социального вреда лекарственной зависимости придают исследованиям в области экспериментальной наркологии все большую актуальность (Бауер, 1973; доклады Комитета экспертов ВОЗ, 1972—1978). Эксперименты на животных решают как теоретические вопросы, касающиеся изучения механизма возникновения лекарственной зависимости и разработки на этой базе принципов терапевтического воздействия, так и прикладные задачи, связанные с разработкой моделей феномена с целью доклинического изучения лекарств и предсказания их возможной наркотической или антинаркотической потенции, что является в настоящее время одним из важных элементов характеристики безопасности новых лекарственных средств. Естественно, что оба направления исследований взаимосвязаны и разработка адекватной модели зависит от правильного, адекватного теоретического понимания проблемы, равно как концепция механизма лекарственной зависимости должна базироваться на методах, позволяющих оценивать внутренние причины и механизмы такого типа взаимодействия лекарства и организма.

В наркологической литературе последних лет заметно повышение интереса к психофизиологическим аспектам действия лекарств, вызывающих зависимость (ЛВЗ). Такое направление исследований следует считать весьма важным по той причине, что именно в области психической, особенно эмоциональной, сферы лежат те первичные эффекты ЛВЗ, под влиянием которых формируется поведение злоупотребления химическими соединениями и, следовательно, именно психофизиологические методы исследования адекватны в решении проблемы патогенеза и лечения наркоманий. Фактически ЛВЗ выступает в роли подкрепителя, на базе которого вырабатывается стойкий условный рефлекс, «устойчивое патологическое состояние» (Н. П. Бехтерева), направленные на получение и введение наркотика. Следовательно, поведение злоупотребления ЛВЗ может трактоваться в терминах физиологии ВНД, описывающих элементарные поведенческие акты, таких как «мотивация», «поисковое поведение», «консумматорное поведение», «подкрепление», «редукция побуждения».

Однако, несмотря на принципиальное значение возможности объективного психофизиологического изучения поведения при наркоманиях, чисто поведенческий анализ не позволяет ответить на вопрос, почему после контакта с ЛВЗ в поведении



животного или человека появляется новый патологический и чрезвычайно стойкий рефлекс. Многолетний опыт клинического изучения больных лекарственной зависимостью показывает важную роль психологических сдвигов, в частности эйфории, оглушенности, психорелаксации, которые выполняют роль «фиксаторов» злоупотребления лекарствами, по крайней мере на фазе психической зависимости (И. Н. Пятницкая, 1975; Дж. Ф. Крамер, Д. К. Камерон, 1976).

Одним из интересных аспектов проблемы лекарственного злоупотребления является контраст между обширностью списка ЛВЗ и все растущими свидетельствами индивидуальности нейрхимического и фармакологического спектра действия групп и даже отдельных психотропных препаратов (В. В. Закусов, 1973; С. В. Аничков, 1974; А. В. Вальдман с соавт., 1976; К. С. Раевский, 1976). Наряду с другими нейротропными и психотропными средствами препараты, имеющие наркогенный потенциал, изменяют электрическую активность мозга, условные рефлексy, процесс обучения, эмоциональную реактивность, выступают в качестве средств определенного медиаторного профиля. Однако при всем обилии и разнообразии этих индивидуальных характеристик трудно отыскать черты, по которым можно было бы определять способность вызывать злоупотребление. Очевидно, что должен существовать «общий знаменатель», связующий действие ЛВЗ и лежащий в основе феномена наркоманий нервный механизм. Исследование, результаты которого в обобщенном виде представлены ниже, было предпринято с целью доказательства исходного теоретического предположения о том, что таким «общим знаменателем», связывающим различные группы ЛВЗ, являются системы положительного и отрицательного подкрепления (эмоционально-негативные и эмоционально-позитивные системы мозга, системы «награды» и «наказания»). Если вещества самого разного фармакологического профиля имеют общее свойство вызывать стремление к повторному получению препарата, то логично допустить, что причины этого за-трагивают фундаментальные механизмы поведения, каковыми и являются системы подкрепления, определяющие принятие или неприятие действующих стимулов.

Опыт предыдущих исследований (А. В. Вальдман с соавт., 1976) убедил нас в том, что содержание вызванной поведенческой реакции отражается не столько ее экспрессивной характеристикой, сколько модуляцией отношения к тест-воздействиям, а также действиями животного в ситуации, когда оно может ими управлять. Поэтому представлялось, что методы, разработанные практикой психофармакологических исследований на кафедре фармакологии I ЛМИ, позволят в сравнимых и однотипных условиях сопоставить представители различных групп нейротропных веществ и выявить те свойства, которые важны для характеристики ЛВЗ. Несмотря на обширные литературные

сведения по  
и систематич  
зависимости  
в этом напра  
чения патог  
их лечения.  
исследования  
лежащих в  
а именно, си  
эмоциональн  
стимулов.

Дей  
на поведе

ЛВЗ и  
низмы за  
ных механиз  
конечном сч  
ствия. Устра  
собами: 1)  
ствия с ним  
устранение  
агрессия).  
который мо  
стабильно,  
для фарма  
избран друго  
субстрата а  
реакция на у  
отчетливых  
на базе элек  
на внешние  
сивного избе  
ные сопоста  
контролирует  
Из всего  
центральной  
удовлетворя  
реакция») и  
наблюдались  
нападение  
реакции). П  
лась обстано  
покинуть. В  
с прямой ак  
сии, «наказа



сведения по фармакологии систем подкрепления, направленного и систематического анализа в рамках проблемы лекарственной зависимости не предпринималось, тогда как исследования в этом направлении представляются актуальными как для изучения патогенеза наркоманий, так и для поиска новых способов их лечения. Таким образом, основной задачей настоящего исследования явилось изучение базальных нервных механизмов, лежащих в основе феномена лекарственной зависимости, а именно, систем, определяющих эмоционально-негативное или эмоционально-позитивное восприятие действующих на организм стимулов.

### **Действие лекарств, вызывающих зависимость, на поведенческие реакции, контролируемые эмоционально- негативными стимулами**

ЛВЗ и центральные интегративные механизмы защитных реакций. Деятельность центральных механизмов реакций на аверсивные стимулы сводится в конечном счете к устранению действующего вредного воздействия. Устранение аверсивного стимула достигается двумя способами: 1) избавление или недопущение контакта, взаимодействия с ним (активное или пассивное избегание) и 2) активное устранение вредного воздействия в контакте с ним (борьба, агрессия). Поскольку подбор такого естественного стимула, который мог бы активировать систему аверсивных реакций стабильно, дозированно, воспроизводимо — так как требуется для фармакологического исследования — затруднителен, был избран другой способ, а именно путем электрической активации субстрата аверсивных реакций модулировалась (усиливалась) реакция на угрожающие стимулы, которые в норме не вызывали отчетливых или выраженных защитных реакций. В дальнейшем на базе электрической стимуляции зон, модулирующих реакции на внешние стимулы, вырабатывались реакции активного и пассивного избегания и изучалось действие на них ЛВЗ. Эти данные сопоставлялись с влиянием ЛВЗ на аналогичные реакции, контролируемые классическим аверсивным стимулом — болью.

Из всего разнообразия поведенческих реакций, вызванных центральной стимуляцией у кошек, выдвинутому, критерию удовлетворяли две — реакция аффективной атаки («защитная реакция») и реакция убегания (побега). При защитной реакции наблюдались оба варианта устранения аверсивного стимула — нападение и избегание (активно- и пассивно-оборонительные реакции). При реакции побега аверсивным стимулом становилась обстановка опыта, которую животное активно старалось покинуть. В случаях реакций защиты и побега мы имеем дело с прямой активацией эмоционального компонента системы аверсии, «наказания», которая вносит элемент нелинейности, усиления.



ния в реакцию на «безобидные» стимулы или вызывает гипер- реакцию на слабые аверсивные воздействия. Это доказывается возможностью выработки на базе стимуляции этих зон реакций активного и пассивного избегания (см. ниже).

В фармакологических опытах исследовались представители различных групп нейropsychотропных веществ, как известных своими наркотическими свойствами, так и, для сравнения, препараты, которые не вызывают развития пристрастия: общедепрессивные препараты — этаминал-натрия и этанол, нейролептики — галоперидол и аминазин, транквилизаторы — хлордиазепоксид и диазепам, наркотический анагетик морфин, антидепрессант ниаламид, психостимулятор фенамин. В табл. 1 представлен смысловой итог выполненных экспериментов в соответствии с направленностью эффекта препаратов. Характер фармакологического действия зависел от исходной структуры поведенческой реакции, которая выявлялась как результат взаимодействия центрального и экстероцептивного раздражителей. В част-

Таблица 1

Влияние ЛВЗ и контрольных веществ на реакции защиты и побега, вызванные центральной электрической стимуляцией

	Типы реакций на центральную стимуляцию						Реакция побега
	Защитная реакция						
Вещества	Виды внешних стимулов						Статические (обстановка опыта)
	Динамические (появление наблюдателя, приближение, замах, прикосновение, толчки)						
	Исходный тип защитной реакции						
	Активно-оборонительный		Смешанный		Пассивно-оборонительный		
	АО	ПО	АО	ПО	АО	ПО	
Изотонический раствор NaCl	+	—	+	+	—	+	+
Морфин	↓	—	O, ↓	↓	—	↓	O, ↓
Этаминал-натрий	↓	—	↑	↓	+	↓	O, ↓
Этанол	O, ↓, ↑	—	↑	↓	+	↓	O, ↓
Хлордиазепоксид	O, ↓, ↑	—	↑	↓	+	↓	O, ↓
Диазепам	O, ↓, ↑	—	↑	↓	+	↓	O, ↓
Фенамин	↑	—	↑, ↓	↑	+	↓	O, ↓
Галоперидол	↓	+	↓	↑	—	↑	O, ↑, ↓
Аминазин	↓	+	↓	↑	—	↑	O, ↑, ↓
Ниаламид	O	—	↓	O, ↓	—	O, ↓	O, ↓

Условные обозначения: АО — активно-оборонительные, ПО — пассивно-оборонительные проявления при разных типах исходной защитной реакции; (+) — наличие признака, (—) — отсутствие признака. ↑ и ↓ — соответственно облегчающий и угнетающий эффекты препаратов, O — отсут-



ности, при смешанных формах и пассивно-оборонительных типах защиты отмечалась инверсия характера ответа или баланса агрессивных и избегательных элементов. Уменьшая пассивно-оборонительные проявления некоторые вещества (этаминал, этанол, транквилизаторы) даже могли увеличивать агрессивность, что впрочем, также является способом устранения аверсивного воздействия. Таким образом, у этой группы веществ отмечена способность снижать чувствительность к аверсивной стимуляции или же вызывать извращение самой реакции, которая трансформируется в активную. Фенамин же даже усиливал избегание, пассивно-оборонительные компоненты в случае, если в исходной структуре реакции они доминировали, и уменьшал агрессивность, но увеличивал ее при доминировании нападения в исходной структуре реакции. Нейролептики проявляли отчетливый антиагрессивный эффект, однако при этом могли усиливаться и даже появляться элементы пассивно-оборонительного реагирования.

Некоторые препараты были исследованы также на спонтанно агрессивных животных. У этих кошек в силу индивидуально-типологических особенностей или условий содержания в периоде наблюдений защитные механизмы были постоянно тонизированы, что приводило к их перманентному возбуждению и атипичной, преувеличенной для обычных лабораторных условий защитной реакции на контакт с экспериментатором. Учитывалась реакция на нарастающие по силе стимулы: появление экспериментатора, замах, приближение руки, толчки. Обычно на второй — четвертый стимулы развивалась аффективная атака, а на 3-й и, особенно, 4-й она часто сменялась у одного и того же животного на реакцию избегания, которая у некоторых кошек доминировала изначально.

Галоперидол (1—3 мг/кг) мало влиял на защитную реакцию у этих животных, хотя у части кошек происходила трансформация активной защитной реакции в избегательную. Аминазин (3—5 мг/кг) на фоне выраженной общей седации понижал спонтанную защитную реакцию, главным образом, за счет подавления аффективной атаки и у части животных также провоцировал инверсию формы защитной реакции. Этаминал и морфин (1—5 мг/кг) оказывали сходное с аминазином действие, если оценивать его по количеству набранных баллов, но не вызывали трансформации в пассивную форму, а у исходно трусливых животных этаминал даже блокировал активно-избегательное реагирование и в двух случаях активировал аффективную атаку. Хлордиазепоксид оказывал менее заметное действие по сравнению с этаминалом, в большей степени трансформируя избегательную форму реагирования в активно-оборонительную.

Таким образом, все исследованные препараты, независимо от их наркотического потенциала, влияли на реакции защитного типа, вызванные электрическим раздражением мозга. Однако



вещества отличались по направленности действия. Общедепрессивные и транквилизирующие препараты уменьшали избежательные тенденции, проявления страха, что подчас сочеталось с инверсией типа реакции в агрессивный. Антиаверсивное действие проявил также морфин. Фенамин облегчал оба варианта взаимодействия с провоцирующими стимулами. Все перечисленные вещества относятся к категории ЛВЗ. Для веществ, не имеющих наркотического потенциала (неролептики, ниламид), были характерны или противоположные влияния на структуру защитных реакций или же отсутствие закономерных и постоянных эффектов.

ЛВЗ и реакции на периферическую и центральную аверсивную стимуляцию. В этой части исследования изучалось влияние ЛВЗ на поведенческие реакции, контролируемые аверсивными стимулами такого качества и интенсивности, что они вызывали реакцию отвергания (устранения, избегания) у всех животных и для этого не требовалось дополнительной активации естественного «усилителя» аверсивных реакций — эмоционально-негативного аппарата. В качестве такого стимула было выбрано болевое воздействие, являющееся безусловно аверсивным. Поскольку данный аверсивный стимул может контролировать поведение как путем выработки реакции активного его устранения или предупреждения, так и прерывания текущей активности с целью профилактики болевого шока, использовались следующие методы измерения его действия: 1) активное избегание (прыжок на платформу при действии предупреждающего сигнала-звонка или, при невыполнении условного действия, под влиянием болевого раздражения), 2) пассивное избегание, которое определялось по влиянию условного и безусловного болевого сигнала на целенаправленную оперантную пищедобывательную реакцию кошек, 3) условная эмоциональная реакция, которая определялась по характеру поведения кошек в ответ на периодически подаваемые и неизбегаемые условный и безусловный болевые сигналы. В опытах с активным избеганием учитывались латентные периоды избегания, и, если оно отсутствовало, выключения болевого раздражения, а также динамика (время и последовательность), избежательного ответа или реакции выключения.

В табл. 2 представлены данные о влиянии исследованных препаратов на условную реакцию избегания (прыжок через барьер или на платформу при предъявлении условного сигнала, предупреждающего об электроболевым раздражении). ЛВЗ в дозах, изменяющих спонтанное поведение, или не влияли или мало влияли на выполнение условного действия в ответ на сигнал боли, чем отличались от контрольных веществ — нейролептиков. Последние нарушали реакцию и на безусловный стимул, тогда как хлордиазепоксид не изменял, а этаминал и морфин не влияли или влияли незначительно.

Реакции  
критерия  
циональн  
ное эмоци  
ции, когд  
время вып  
ции предъ  
каждое  
раздражен  
и морфин  
«наказую  
полученны  
подходов  
догого то  
шал реак  
страха, ка  
совсем пр  
возрастал  
рушением  
ливо про  
Большинс  
исходную  
является  
ствий, оп  
В на  
были выр  
при кото  
звуковые  
вым разд  
изменени



Таблица 2

Изменение реакции активного избегания  
под действием ЛВЗ и нейролептиков

Вещества	Доза (мг/кг)	Количество выпол- ненных условных реакций в процентах (средние и абсолют- ные колебания)	
Изотонический рас- твор NaCl	2—3 мл	90	(80—100)
Этаминал	1—5	78	(70—90)
Этанол	0,1—2 г/кг	84	(70—100)
Морфин	1—5	95	(90—100)
Хлордиазепоксид	3—10	100	
Галоперидол	0,1—1	50	(20—80)
	1—2	8	(0—10)
Аминазин	1—3	50	(40—60)

Реакция активного избегания после достижения 90—100%-го критерия ее выполнения не сопровождается отчетливым эмоциональным аккомпанементом. В большей степени отрицательное эмоциональное состояние выражено в конфликтной ситуации, когда голодным кошкам после суточной депривации во время выполнения инструментальной пищедобывательной реакции предъявляется условный сигнал, во время действия которого каждое нажатие наказывается коротким электроболевым раздражением. Как видно из табл. 3 этаминал, хлордиазепоксид и морфин в исследованных дозах уменьшали эффективность «наказующей» стимуляции, что проявлялось в увеличении числа полученных за условный период болевых ударов и количества подходов к педали и кормушке, укорочении длительности следового торможения. Хотя галоперидол также несколько уменьшал реакцию пассивного избегания, заключение об уменьшении страха, как причине этого эффекта, будет в данном случае не совсем правомочно, поскольку длительность следовой реакции возрасала. Возможно, влияние галоперидола обусловлено нарушением адекватной реакции на условный сигнал, что отчетливо проявляется после данной дозы препарата (см. табл. 2). Большинство препаратов в той или иной степени влияли и на исходную пищедобывательную тест-реакцию, следствием чего является интерференция мотивационного и антиверсивного действий, определяющая конечный эффект препарата.

В наибольшей степени эмоционально-негативные проявления были выражены в ситуации условной эмоциональной реакции, при которой животным периодически предъявлялись условные звуковые сигналы с последующим неизбежным электроболевым раздражением. Учитывались четыре категории реакций, изменение которых под действием некоторых ЛВЗ и нейролеп-



Таблица 3

Изменение показателей реакции пассивного избегания под действием исследованных препаратов (средние и абсолютные колебания)

Вещества	Дозы (мг/кг)	Число электрошоков, полученных в период условного сигнала (2 мин)	Число подходов	Длительность следовой реакции
Изотонический раствор NaCl	2—3 мл	3,6 (0—7)	5,2 (0—12)	12,0 (3—60)
Этаминал	1—3	12,0 (6—16)	16,0 (6—25)	3,2 (1—12)
Хлордиазепоксид	5	16,0 (5—25)	19,6 (7—30)	6,6 (1—16)
Морфин	1—5	15,8 (6—32)	21,4 (9—28)	8,4 (1—21)
Галоперидол	0,1	6,3 (0—16)	8,0 (0—14)	32,0 (14—68)

тиков обобщено в табл. 4. ЛВЗ психодепрессивного типа уменьшали условную эмоциональную реакцию, причем прослеживались определенные силовые отношения между дозами и эффектом — подавление реакций на более сильный стимул происходило после более высокой дозы, реакцию на болевое

Таблица 4

Действие ЛВЗ и нейролептиков на условную эмоциональную реакцию

Вещества	Реакция на камеру	Реакция на условный сигнал (звонок)	Реакция на электроболевое раздражение	Следовая реакция
Этаминал	↓ (1—3)	↓ (3—5)	О (до 5) А	↓ (3—5) А
Хлордиазепоксид	↓ (2—3)	↓ (3—5)	О (до 10) А	↓ (2—3)
Морфин	↓ (1—3)	↓ (1—5)	↓ (5—10)	↓ (1—5)
Фенамин	О, ↑ (0,5—1)	↑ (0,5)	↑ (0,5)	О, ↑ (0,5—1) А
Галоперидол	О, ↓ (1—5) П	О, ↓ (3—5)	О (до 5) П	О, ↑ (0,5—1)
Аминазин	↓ (0,1—1)	↓ (1—3)	О (до 5) П	↓ (1—3)

Примечание: ↓, ↑ — соответственно угнетение и облегчение реакции; О — отсутствие эффекта. В скобках указаны дозы (в мг/кг); А и П соответственно инверсия в активный или пассивный тип реагирования.

раздражение уменьшал только морфин. Галоперидол, несмотря на большие дозы, не оказывал отчетливого и постоянного эффекта в отличие от аминазина, проявлявшего угнетающее действие на фоне заметной седации. Фенамин или не проявлял постоянного действия или же вызывал облегчение эмоционально-негативных проявлений. Примечательно, что на данной модели выявлялось и изменение структуры эмоциональной реакции, в частности тенденция перехода от пассивного или активно-избегательного и панического к активному и агрессивному реагированию (этаминал, хлордиазепоксид, фенамин) или же, наоборот, к пассивному типу ответов (галоперидол, отчасти аминазин).



Аверсивные реакции могут инициироваться путем не только периферического, но и центрального запуска. В опытах на кошках и крысах исследовалось действие ЛВЗ и контрольных препаратов на реакцию выключения и наказания (активного и пассивного избегания), которые контролировались центральной электрической стимуляцией. Результаты этих опытов, частично опубликованные ранее (Э. Э. Звартау, 1975; А. В. Вальдман с соавт., 1976), суммированы в табл. 5.

Таблица 5

Действие ЛВЗ и контрольных веществ на реакции выключения и наказания при центральной стимуляции

Препарат	Доза (мг/кг)	Реакция выключения	Реакция наказания
Этаминал	1—5	↓*	↓
Этанол	0,5—2 г/кг	↓*	↓
Хлордиазепоксид	2—5	О*	↓
Диазепам	0,5—2	О*	↓, О
Морфин	1—20	↓*	↓
Фенамин	0,5—2	↑	↑
Галоперидол	0,1—5	О, ↑	↑
Аминазин	0,5—3	О, ↓	↑
Ниаламид	5—20	О, ↓	О

Примечание: ↓ — угнетение, ↑ — облегчение, \* — инверсия в самораздражение.

ЛВЗ общеугнетающего типа действия и морфин вызывали подавление реакции выключения центральной аверсивной стимуляции, что проявлялось уменьшением количества правильных условных реакций, избавляющих от раздражения и увеличением латенции выполненных реакций. Эти же вещества были эффективны в качестве «антинаказующих» агентов. Бензодиазепиновые транквилизаторы, не подавляя активное избегание, уменьшали дезорганизирующее действие аверсивных воздействий в конфликтной ситуации пассивного избегания. Фенамин и галоперидол вызывали сходные сдвиги, облегчая поведение в обеих экспериментальных ситуациях; ниаламид не проявлял отчетливого действия. Разнонаправленный эффект препаратов на мотивацию активного устранения аверсивного воздействия и предупреждения его в конфликте с подавляемой текущей мотивационной деятельностью послужили основанием для постулирования двухкомпонентности структуры системы «наказания» (Э. Э. Звартау, 1975). Интересно, что у всех исследованных ЛВЗ, кроме фенамина, отмечена способность вызывать инверсию реакции на негативный стимул в форме появления реакции самостимуляции. Эффекты некоторых ЛВЗ, изученные при разовых введениях, были прослежены в хронических опытах в процессе развития лекарственной зависимости (Э. Э. Звартау, 1975; 1978б). Мор-



фин, этаминал, этанол вводились в больших суточных дозах в течение 15—30 суток. Все три препарата вызывали отчетливое подавление перцептивного компонента аверсивной реакции (табл. 6). В процессе хронического введения эффект ЛВЗ модифицировался в двух отношениях — уменьшалось антиаверсивное действие и возникала трансформация негативных реакций в амбивалентные (появлялась самостимуляция). Толерантность в наибольшей степени проявлялась при введении морфина — ее признаки возникали на 3—5 дни инъекций и у части животных имели характер полной толерантности. Привыкание к действию этанола и этаминала развивалось замедленно и чаще носило характер относительной, а не абсолютной толерантности (уменьшение, но не полное исчезновение действия ЛВЗ). При этом признаки физической зависимости были максимально выражены при введении морфина, отчетливо заметны при действии этаминала и менее заметны при хроническом введении этанола в указанные сроки эксперимента.

Таблица 6

Влияние морфина, этанола и этаминала на реакцию выключения в процессе развития зависимости

Вещества и суточная доза	Изменение реакции на центральное аверсивное воздействие			Толерантность
	При первом введении	При повторных введениях	Трансформация негативных реакций в амбивалентные	
Морфин (20—340 мг/кг)	↓↓	↓	++	Развивается быстро (4—5 дней)
Этанол (2—10 г/кг)	↓	↓	+	Развивается медленно (15—30 дней)
Этаминал (5—20 мг/кг)	↓↓	↓, ↓↓	+	Развивается медленно (20—30 дней)

Эксперименты, результаты которых обобщены в данном разделе, выполнялись, как отмечалось во введении, с целью выявления соответствия с теоретической моделью о причинах возникновения пристрастия к лекарствам, базирующейся на клинических наблюдениях о действии ЛВЗ. Предполагалось, что свойственная ряду ЛВЗ способность уменьшать эмоционально-негативные переживания человека должна иметь объективный и воспроизводимый психофизиологический эквивалент в эксперименте на животных. Действительно, исследованные ЛВЗ в дозах, не нарушающих моторные функции и правильную реакцию на условные сигналы для выполнения выученного действия, уменьшают (кроме фенамина) аверсивные реакции на дейст-



вующие негативные стимулы (сигнальные, ситуационные, предупреждающие) и на аверсивное воздействие, как таковое. При этом некоторые ЛВЗ (морфин, этанол, этаминал) уменьшают как перцепцию, так и эмоциональный компонент реакции на негативные стимулы, тогда как бензодиазепиновые транквилизаторы, не уменьшая и даже облегчая активное устранение контакта с аверсивным раздражителем, уменьшают его эмоционально-дезорганизирующее действие на целенаправленную поведенческую деятельность. В ситуации активного избегания электроболевого раздражения в том виде, в каком она была использована, эмоционально-негативный компонент выражен незначительно и поэтому наибольшее действие оказывали препараты сравнения — нейролептики. В ситуации пассивного избегания, наряду с выявлением антиаверсивного действия ЛВЗ, выявляется и их дезингибирующее влияние, в частности, в форме активации пищевого побуждения, свойственной некоторым ЛВЗ. Данный сдвиг может отражать качественные особенности некоторых наркотиков, в частности, общеугнетающего действия, для которых характерен экстравертный тип вызванных поведенческих сдвигов с увеличением пищевой, сексуальной мотивации, агрессивности, стремления к навязчивым контактам и т. д. В ситуации неизбежного аверсивного воздействия отмечается определенная перестройка типа реагирования на аверсивные стимулы, в частности, под действием этаминала, этанола и транквилизаторов, в отличие от морфина, отмечалась инверсия в агрессивный тип реакции.

Таким образом, в соответствии с полученными результатами, выявляются два способа действия веществ, вызывающих лекарственную зависимость на центральные механизмы защиты от аверсивной стимуляции: 1) уменьшение, подавление аффективного восприятия аверсивного воздействия и 2) изменение отношения к аверсивному стимулу, в частности, переход от пассивно или активно-избегательной формы реагирования к активно-оборонительной. Проводя параллель с возможными реакциями человека на исследованные ЛВЗ, можно предположить, что рассмотренные сдвиги лежат в основе следующих мотивов к повторному применению лекарств: 1) уменьшение реакции на аверсивные стимулы, ситуации (уменьшение страха, психорелаксация) и 2) изменение психологического стереотипа реакций, увеличение активности, агрессивности, «смелости» в реакции на угрожающие стресс-стимулы.

### Действие ЛВЗ на поведенческие реакции, контролируемые эмоционально-позитивными стимулами

С позиций психофизиологической организации поведенческого акта повторное введение лекарства представляет собой не что иное, как целенаправленную поведенческую реакцию, в ко-



торой ЛВЗ выступает в качестве подкрепления. Его психологическая роль на определенном этапе злоупотребления проявляется в основном в чисто гедонистическом плане. По крайней мере, на этапе психической зависимости наркотик выступает как химический активатор эмоционально-позитивных состояний. Поэтому естественным этапом в изучении нейро-психофизиологических механизмов лекарственной зависимости должно быть изучение того, как влияют ЛВЗ на центральный аппарат интеграции эмоционально-позитивных состояний. С этой целью в опытах на кошках и крысах было исследовано влияние типичных наркогенных веществ на реакцию электрического самораздражения мозга. В табл. 7 представлены сравнительные данные о влиянии ЛВЗ и контрольных веществ на эмоционально-позитивные реакции, полученные в собственных экспериментах, в работах сотрудников нашей лаборатории Н. А. Паткиной, Б. В. Андреева, И. В. Марусова, О. В. Киселевой, а также по данным Ю. В. Букова и С. А. Борисенко (1976), Т. М. Воробьевой (1977).

Облегчающее действие на центральные механизмы эмоционально-позитивного восприятия внешних стимулов, выявленное при однократном введении ЛВЗ, может в определенной мере рассматриваться как нейрофизиологический эквивалент их эйфоризирующего действия. В таком случае следует ожидать определенной эволюции этого эффекта в процессе повторного применения ЛВЗ. Кроме того, из наркологической литературы известно, что не все наркотики при первом же применении вызывают эмоционально-позитивное состояние. Действительно, как следует из табл. 7 морфин и этанол при первом применении, особенно в больших дозах, не оказывают постоянного облегчающего действия на реакцию самостимуляции (СС). Известно, что лишение наркотика вызывает психический и физический дискомфорт, который в тяжелых случаях зависимости вызывает полную неспособность к текущей активности без наркотического допинга. Поэтому важно было также выявить, в какой степени коррелирует абстинентный синдром с состоянием системы положительного подкрепления (Э. Э. Звартау, 1978б).

В опытах с хроническим внутрибрюшинным введением морфина и этиминала и внутренним и внутривенным применением этанола у крыс и кошек показано, что облегчающее действие на самостимуляцию отчетливо проявляется или усиливается после первых инъекций. Вещества неоднотипно влияли на разные типы реакций. Первая доза морфина проявляла в основном, угнетающее действие на самостимуляцию. В процессе повторных введений постепенно развивалась толерантность к угнетающему действию препарата. Начиная с 8—12 инъекций отмечалось развитие выраженного облегчающего действия на эффект «награды». В процессе всего курса инъекций не отмечалось толерантности к этому стимулирующему влиянию. Само-



Таблица 7

Влияние ЛВЗ и контрольных веществ на эмоционально-  
позитивные эффекты центральной стимуляции

Вещества	Облегчение позитивных эффектов	Торможение позитивных эффектов
Морфин	1—10—20	10—20
Героин	1—5	
Фенобарбитал	5—20	
Этаминал	1—5—20	
Этанол	0,5—2	1—4
Хлордиазепоксид	1—5	
Диазепам	0,5—10	
Нитразепам	0,5—5	
Грандаксин	5	
Фенамин	0,3—2	1—3 (амбивалентные реакции)
Кокаин	10	
Кофеин	30	
ДЛК	0,1	0,5
Ниаламид	5—20	5—20
Имипрамин	(амбивалентные локализации)	5—15
Галоперидол		0,1—5
Аминазин		0,5—10

Примечание: цифрами указаны дозы препаратов.

раздражение реагировало на «воздержание» или введение на-  
лорфина уменьшением числа нажатий.

При «чисто» позитивных реакциях в случае педальной СС с фиксированной длительностью пачек импульсов, не наблюда-  
лось постоянного облегчающего эффекта этанола, изменение  
ответов животных в разные дни зависело, главным образом, от  
полученной ими в каждый день дозы этанола. В ряде случаев  
отмечалось угнетение реакции самораздражения, однако это  
было, в основном, следствием нейротоксических нарушений,  
связанных с приемом большой дозы этанола. Более заметен  
был активирующий эффект этанола при амбивалентных реак-  
циях в случае самостимуляции в свободном режиме, когда отме-  
чалось стойкое облегчение реакции как по числу нажатий, так и  
по общему времени пребывания под током. В опытах на кошках  
производилось по аналогичной схеме изучение эффектов хрони-  
ческого введения этаминала (2,5—10 мг/кг). При «чисто» пози-  
тивных реакциях отмечалось незначительное активирующее  
действие, которое могло развиваться постепенно. К начальному  
угнетающему влиянию этаминала на СС постепенно развива-  
лась толерантность и вскоре доза 10 мг/кг оказывала только  
стимулирующее действие. Лишение препарата в это время  
отчетливо сказывается на реакции самостимуляции.



Таким образом, исследование ряда ЛВЗ показало, что для них характерна способность вызывать активацию эмоционально-позитивных систем. На рис. 28 показаны кумулятивные кривые реакции СС у животных во время одного из экспериментов цикла хронических инъекций. Видно, что при введении таких препаратов, как морфин, этанол, этаминал, диазепам наблюдается отчетливое облегчение позитивных реакций, тогда как ниамида и галоперидол, которым не свойственно вызывать зависимость, не облегчают и даже подавляют СС. Интересно, что

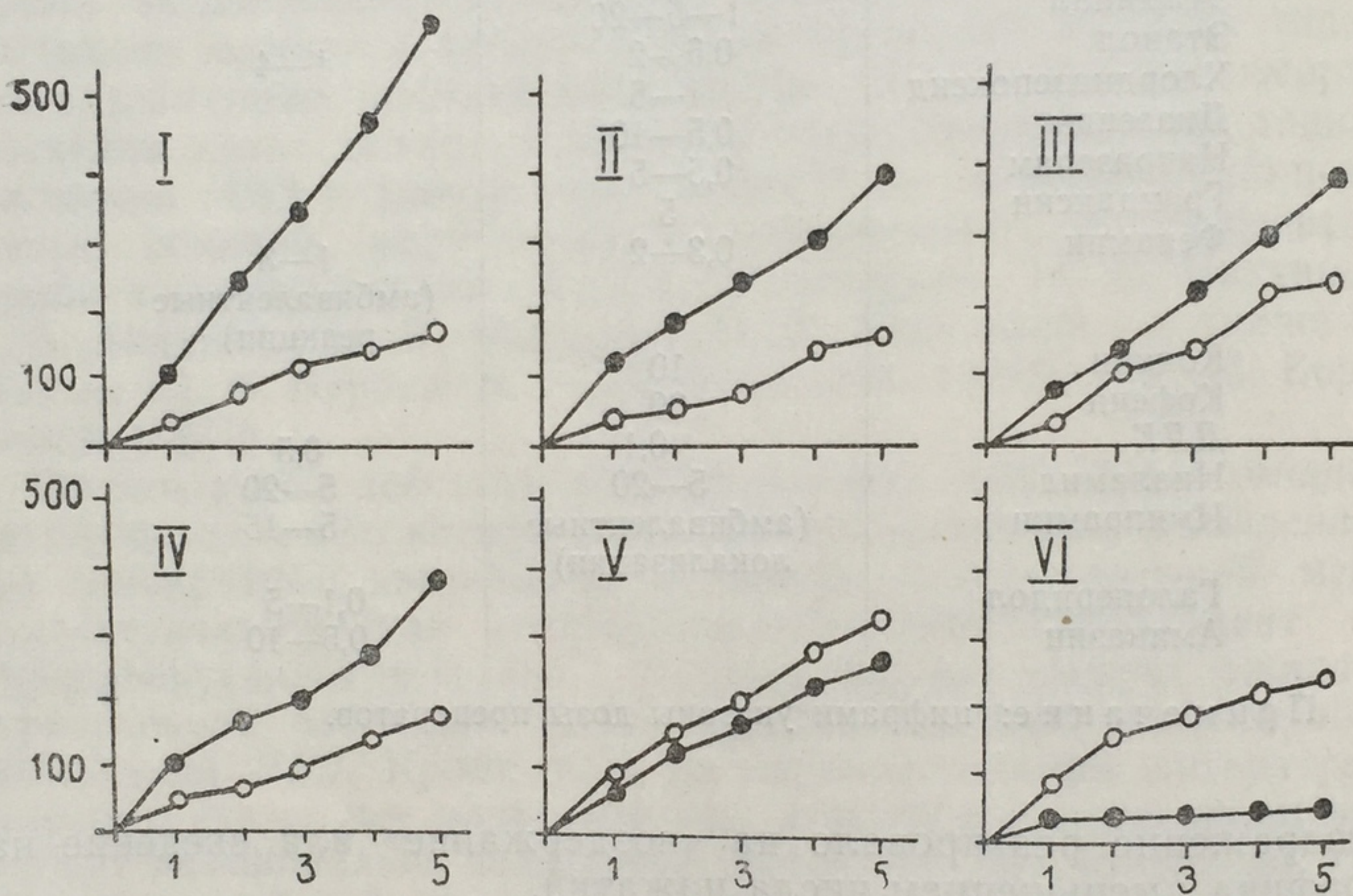


Рис. 28. Кумулятивные кривые числа самостимуляций до и после введения морфина (I), этаминала натрия (II), этанола (III), седуксена (IV), ниамида (V) и галоперидола (VI).

По оси ординат — число нажатий на педаль, по оси абсцисс — время в мин. Светлые кружки — до введения, темные кружки — после введения препаратов.

под действием ЛВЗ происходила трансформация нейтральных или негативных элементов в амбивалентные и позитивные. Такая трансформация происходила под действием морфина, этанола, этаминала, диазепама.

Отчетливо реагировала реакция СС на абстинентное состояние, которое провоцируется или отменой инъекций или же введением антагониста, явившись тем самым тонким индикатором, отражающим развитие состояния зависимости. Она ранее других поведенческих проявлений реагировала на появление абстинентных признаков. Типичной реакцией, которая отмечалась при отмене во время курса введения больших доз препаратов (морфина, этаминала), было угнетение СС вплоть до ее полного подавления. У животных с зависимостью от морфина этот эффект стабильно провоцировался введением налорфина



(Э. Э. Звартау, 1978б). Однако при хроническом введении небольших доз морфина и этанола мы отмечали после 1—3 суточного воздержания активацию реакции СС. Некоторые косвенные данные, в частности, особенности временных характеристик реакции СС, позволяют предполагать, что в этом случае СС может иметь компенсирующий характер с целью достижения определенного уровня позитивного эффекта в период абстиненции — животное как бы компенсирует дефицит «награды» усиленным раздражением зон СС. Возможно, что такой тип абстиненции соответствует периоду преимущественно психической зависимости, а торможение в период абстиненции — периоду физической зависимости. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

При исследовании СС в процессе хронического введения ЛВЗ мы тестируем физиологическую возбудимость эмоционально-позитивных систем и определяем, в частности, как типичный эффект повышение этой возбудимости. Однако как было показано Weeks (1962) лекарства способны вызывать самостоятельную активацию подкрепляющих механизмов, достаточную для формирования навыка самовведения. Учитывая большой теоретический интерес феномена самовведения, «химической самостимуляции» и ее важность для экспериментально-наркологических исследований, нами была разработана простая модификация метода внутривенных самоинъекций (ВВСИ) с использованием легко доступных приборов и элементов (Э. Э. Звартау, 1978в).

Были испытаны препараты, облегчающие реакцию СС (морфин, героин, этаминал, фенамин, кокаин). Все эти препараты поддерживали ВВСИ при ежедневных 1—3 часовых опытах. На рис. 29 представлена запись ВВСИ фенамина (вводимые дозы 0,1—1 мг/кг) и героина (1—5 мг/кг). Некоторые крысы вводили себе фенамин до развития стереотипии. Динамика изменения активности систем эмоционально-позитивного типа хорошо видна при сочетании методов СС и ВВСИ. На рис. 30 показаны кумулятивные кривые реакции СС. Каждое нажатие при этом вызывало поступление в вену 1 мкл 0,1%-го раствора этаминала-натрия (доза 5 мкг/кг). Показана кривая контрольного пяти-минутного интервала и 3 кривых, соответствующих 15-минутному периоду сочетаний СС и ВВСИ. Видно, что начиная с третьей минуты, когда была введена доза около 0,5 мг/кг (с учетом латентного периода действия) начинается четкое облегчение реакции, которое прослеживается следующие 5 минут, но к 7-й минуте, когда доза достигла примерно 3 мг/кг, темп реакции начинает снижаться и затем начинает доминировать седативный эффект, сонливость в сочетании с нарушением двигательной координации.

Результаты выполненных экспериментов позволяют сделать заключение, что влияние на эмоционально-позитивные системы



мозга является важным элементом действия ЛВЗ. Корреляция с имеющимся клиническим опытом дает основание для вывода о том, что данный эффект является ключевым патогенетическим звеном в развитии психической зависимости, формировании влечения и поведения, направленного на злоупотребление ЛВЗ. Способность ЛВЗ активировать эффекты «награды» имеет и прикладной аспект для разработки методов оценки безопасности фармакологических препаратов. В частности, поведенческие тесты, базирующиеся на электрическом раздражении эмоционально-позитивных систем мозга, являются чувствительными как и введению наркотиков, так и к состоянию ли-

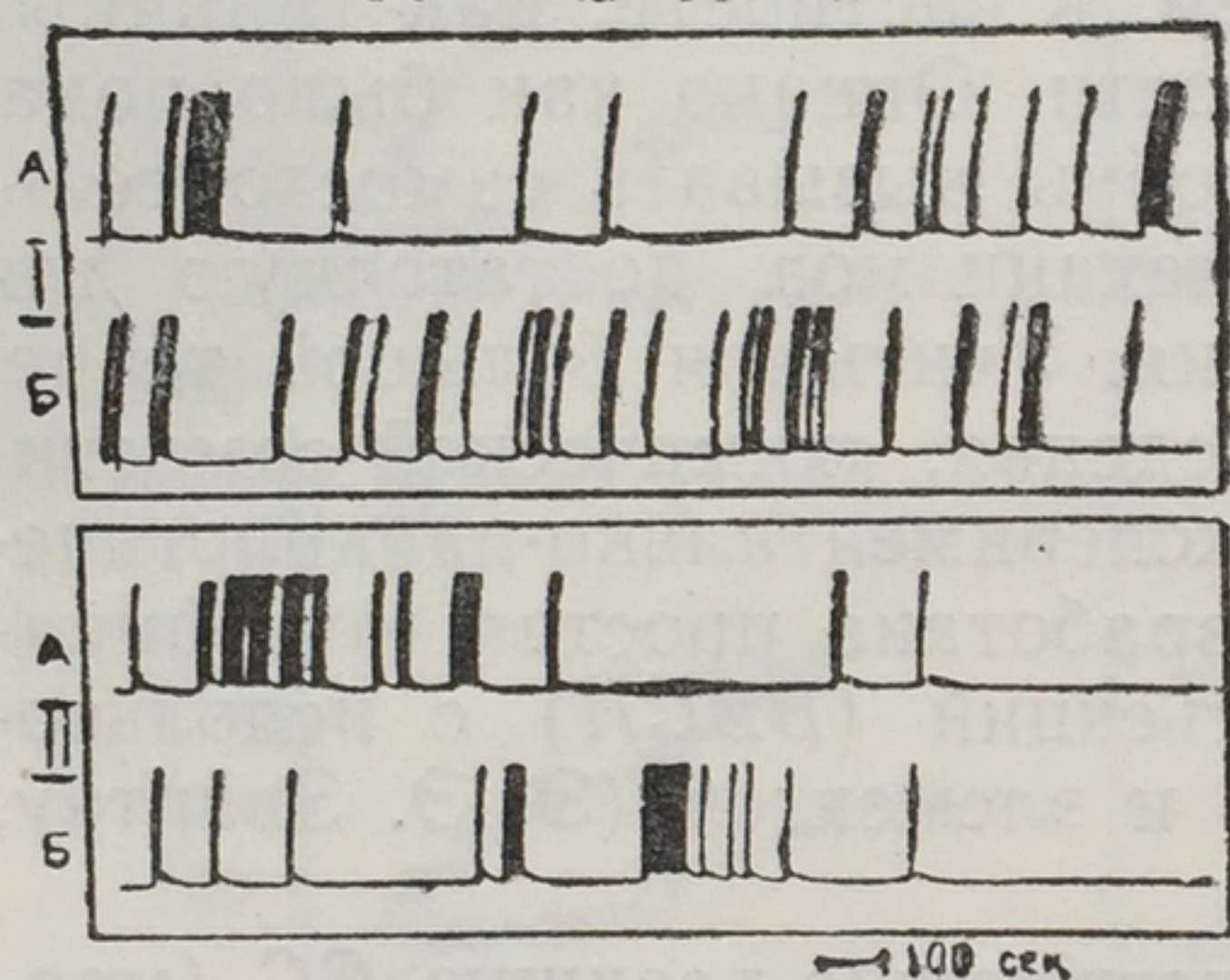


Рис. 29. Реакция внутривенного самовведения фенамина (1 а, б) в дозе 20 мкг/кг за инъекцию и героина (2 а, б) в дозе 50 мкг/кг за инъекцию.

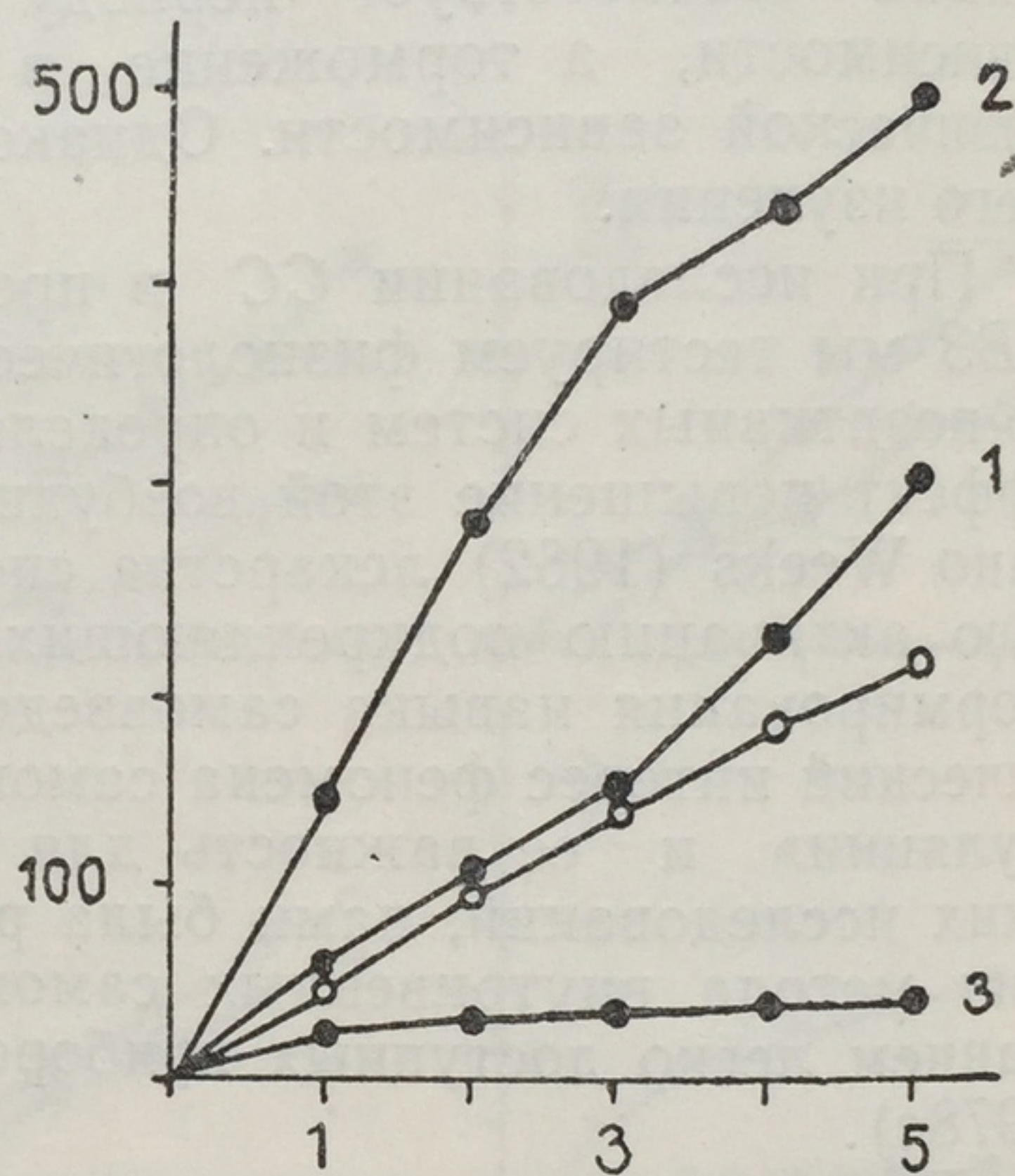


Рис. 30. Самостимуляция в сочетании с внутривенным самовведением этаминала-натрия.

По оси ординат — число нажатий на педаль, по оси абсцисс — время в мин. Светлые кружки — кумулятивная кривая СС в контроле, темные кружки — СС и самовведение в течение 15 мин (1—3). Доза за одну инъекцию 1 мкг в объеме 1 мкл.

шения, в связи с чем реакцию СС можно рекомендовать в качестве важного скрининг-метода при прогнозировании наркотического потенциала лекарственных соединений.

На основании рассмотренных фактов можно сделать предположение о том, что между влиянием исследованных ЛВЗ на системы «поощрения» и «наказания», их способностью оказывать эйфоризирующее и антиaversивное действие и их наркотической потенцией существует определенная связь. Дальнейшее изучение сравнительной силы, динамики, способности к толерантности по этим эффектам и, в конечном счете, нейрохимических основ этих различий позволит лучше понять причины психической и физической зависимости от лекарств и обосновать рациональные способы их профилактики и терапии.



## ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОЗИТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ МОРФИНА И ДЕЙСТВИЕ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Э. Э. ЗВАРТАУ

В процессе повторных инъекций морфина проявляется его активирующее действие на реакцию электрического самораздражения мозга (Lorens, Mitchell, 1973). Это действие отчетливо проявляется при экспериментальном формировании морфинной зависимости (Э. Э. Звартау, 1977, 1978а). При отмене препарата у морфин-зависимых животных или при провокации абстинентного синдрома путем инъекции налорфина развивается отчетливое подавление позитивно-подкрепляющих эффектов центрального раздражения (Э. Э. Звартау, 1978б). Есть основания полагать, что изменение функциональных характеристик эмоционально-позитивных систем мозга под действием наркотических веществ имеет отношение к первичным подкрепляющим свойствам лекарств, вызывающих зависимость (см. предыдущую статью в настоящем сборнике). В связи с этим представляет интерес исследование нейрохимических аспектов действия морфина на положительно-подкрепляющие механизмы, поскольку модуляция эффектов наркотиков на эти механизмы, как следует полагать, может быть перспективным патогенетическим направлением в поисках веществ, влияющих на лекарственную зависимость.

Для изучения поставленных вопросов была выполнена серия опытов на крысах, которым в течение 2—3 месяцев производились инъекции морфина. Для того, чтобы не провоцировать резкой физической зависимости, животным вначале в течение 10—14 дней вводили морфин по два раза в сутки в дозе 20 мг/кг, а затем в течение 2 месяцев производили ежедневные однократные инъекции в дозах 10—20 мг/кг. Так же как и в предыдущих опытах, в процессе хронического введения отмечалось стойкое и статистически достоверное облегчение реакции самостимуляции (СС). Следует отметить, что у одной из крыс реакции не активировались и даже отмечалось угнетение СС. Это животное отличалось высокой чувствительностью к морфину и при введении дозы 10—20 мг/кг доминировали аномальные формы поведения (порывистые движения, перебежки, вальсирование, чередующиеся с кататоническими ступорозными застываниями).

При лишении морфина сроком на 18—36 ч (иногда до 2—3 суток) у животных с 6—12-недельными сроками введения реакция СС тормозится (рис. 31). Резкое, вплоть до полного, подавление СС было постоянным и закономерным следствием инъекции налорфина. Однако, в этих опытах, особенно на ранних этапах формирования зависимости (первые две недели инъекций), отмечалась и другая форма абстинентных изменений СС — ее активация. Интересно, что это облегчение часто



отмечалось еще до появления каких-либо симптомов физической зависимости, характерных для крыс (отряхивание, птоз, дефекация, потягивания, гиперреактивность на тактильную стимуляцию и т. д.). Анализ поведения, сопутствующего реакции СС, некоторые особенности временных параметров СС заставляют предполагать, что на ранней фазе зависимости учащение нажа-

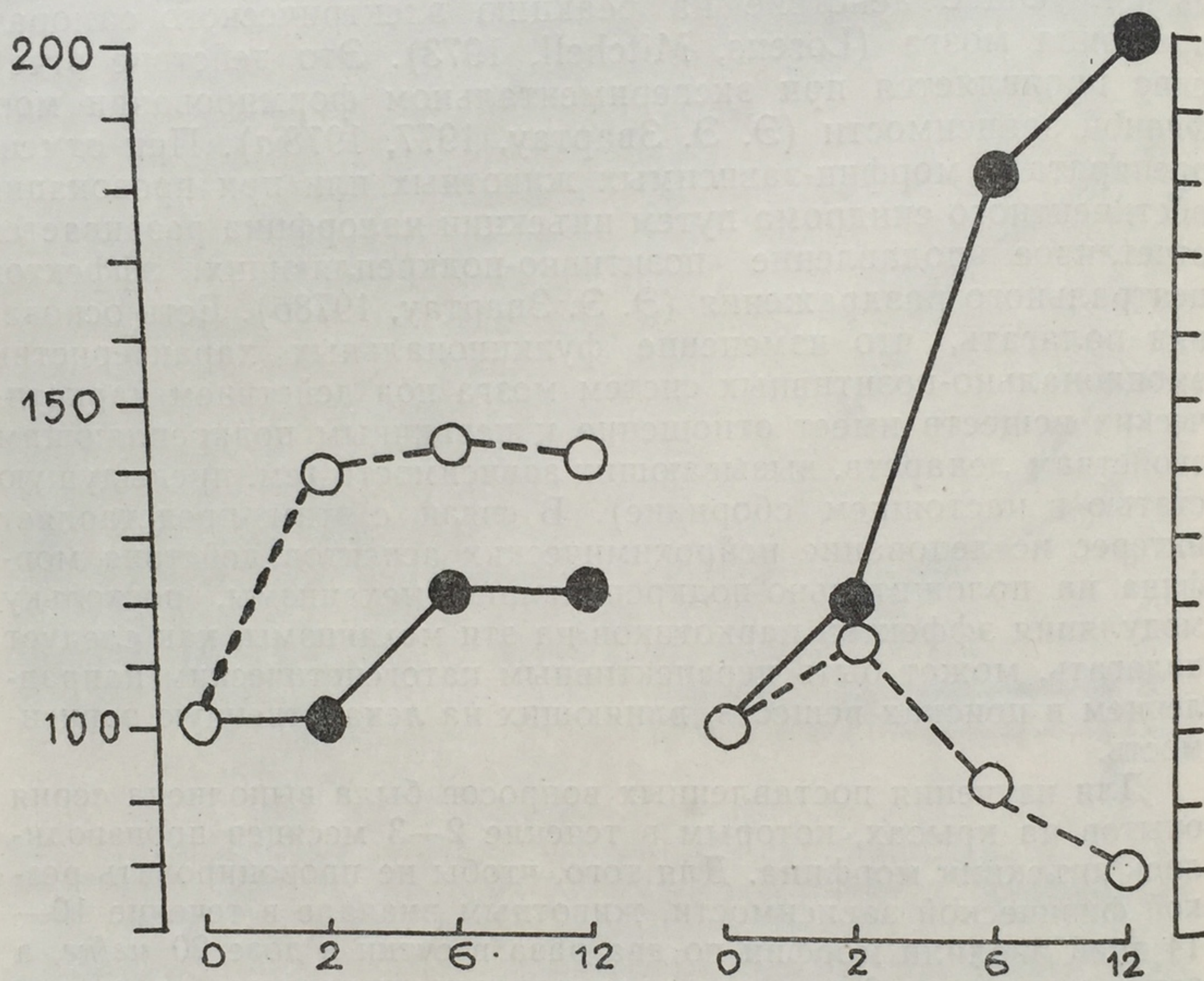


Рис. 31. Изменение показателей самостимуляции при хроническом введении морфина.

Светлые кружки — число нажатий на педаль, темные кружки — средняя длительность нажатий. По оси ординат — изменение показателей по сравнению с исходными, принятыми за 100%, по оси абсцисс — сроки хронического введения морфина (недели). Левый график — показатели самостимуляции после введения морфина, правый график — то же в состоянии абстиненции.

тий на педаль может отражать реакцию животного на негативное состояние, связанное с лишением лекарственного агента и является своего рода компенсирующей реакцией.

Участие катехоламинергических процессов в эффектах морфина изучали по влиянию на показатели реакции СС предшественника норадреналина и дофамина ДОФА (в чистом виде и в комбинации с дисульфирамом с целью блокады дофамин-бета-гидроксилазы и нарушения синтеза норадреналина). В качестве дофаминопозитивного агента использовался также амантадин. В табл. 1 представлены результаты опытов с веществами, вмешивающимися в обмен катехоламинов. Введение ДОФА



Таблица 1

Влияние катехоламинергических веществ на реакцию самораздражения при действии морфина и в период абстиненции (число самораздражений в % к контролю)

Вещество	Доза в мг/кг	Время введения до СС (в ч)	Период абстиненции		Действие морфина	
			До введения	После введения	До введения	После введения
ДОФА	200	2—3	106	46	159	123
ДОФА	200	2—3				
+			65	37	172	89*
Дисульфирам	100	3				
Дисульфирам	100—200	3	58	63	192	108*
Амантадин	10	0,7—1	64	110*	181	103*

Примечание: \* — статистически достоверные изменения при  $P \leq 0,05$  по критерию инверсий Мэнна-Уитни. Все вещества вводились внутривенно, кроме дисульфирама в дозе 200 мг/кг, который давался внутрь.

в дозах 100—200 мг/кг не вызывало достоверных изменений облегчающего влияния морфина на реакцию СС. Однако ДОФА в комбинации с дисульфирамом, а также и сам дисульфирам предупреждали эффект морфина или даже снижали реакцию ниже контрольного уровня. Таким же действием обладал амантадин — реакция СС после введения морфина на фоне амантадина осуществлялась на контрольном уровне.

Представляет интерес действие данной группы веществ в абстинентный период. Под действием ДОФА, дисульфирама и их комбинаций не было отмечено достоверных изменений, но отмечалась тенденция к угнетению СС. Амантадин уменьшал абстинентную депрессию СС, которая при действии препарата достигала контрольных показателей. Сходный эффект был отмечен и в нескольких опытах с апоморфином в дозах 0,1—0,4 мг/кг.

Триптофан не оказывал достоверного влияния в период абстиненции и уменьшал активирующий эффект морфина. Следует отметить, что при этом в поведении животных была заметно выражена седация. В сочетании с ниламидом препарат уже не уменьшал облегчающее действие морфина, а в период абстиненции отмечалась тенденция к облегчающему действию (табл. 2). Флюоксетин (ингибитор обратного захвата серотонина), который в контроле несколько подавлял реакцию СС, в периоде абстиненции не оказывал отчетливого действия. Однако, препарат резко потенцировал действие морфина. При введении малых доз морфина (порядка 1 мг/кг), которые при введении в период абстиненции сами еще не снимали депрессию СС, флюоксетин потенцировал действие морфина и вызывал облегчение СС. При увеличении дозы морфина резко усиливался кататонический эффект препарата, что сказывалось на выпол-



Таблица 2

Влияние триптофана и флюоксетина на реакцию самораздражения при действии морфина и в период абстиненции (число самораздражений в % к контролю)

Вещество	Доза в мг/кг	Время введения до СС (в ч)	Период абстиненции		Действие морфина	
			До введения	После введения	До введения	После введения
Триптофан	100	2—3	99	72	129	74*
Триптофан	100	2,5—3				
Ниаламид	20	4—5	68	78	144	138
Флюоксетин	10	3—4	92	97	84 <sup>1</sup>	126*
					129 <sup>2</sup>	105*
					150 <sup>3</sup>	78*

Примечание: все препараты вводились внутривенно; \* — статистически достоверные изменения при  $P \leq 0,05$  по критерию инверсий Мэнна-Уитни; цифрами 1, 2, 3 обозначена СС после введения морфина в дозах соответственно 1, 5 и 20 мг/кг.

нении оперантной реакции, делая ее в ряде случаев невозможной в связи с полным обездвиживанием животного.

Известно, что под влиянием морфина и опиатов усиливается кругооборот дофамина, увеличивается содержание в мозгу продуктов деградации медиатора (Sasame с соавт., 1972; Papeschi с соавт., 1974). Эти и ряд других косвенных данных, в частности, способность морфина уменьшать агрессивные, прыжковые и стереотипные реакции, вызванные дофаминиметиками, активация нигральных нейронов, блокада рвотной реакции, вызванной апоморфином, послужили основой для антидофаминовой гипотезы действия морфина (Lal, 1975). Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с этой концепцией. Действительно, дофаминергическая активация приводила к предупреждению сдвигов реакции СС, вызываемых морфином. Вместе с тем, в состоянии абстиненции вещества не проявляли такого однотипного эффекта. В частности, амантадин, в отличие от других препаратов, уменьшал абстинентные проявления. Однако, трактовка этих различий должна быть осторожной, учитывая существенное значение в окончательном действии прекурсоров их периферического эффекта, что выявляется при блокаде периферической ДОФА-декарбоксилазы (Kuschinsky, 1975; Patkina, Lapin, 1976). Тем не менее факт инверсии эффекта амантадина в период абстиненции (в контроле препарат тормозил СС у тех же животных), заслуживает внимания.

Опыты с серотонин-позитивными веществами продемонстрировали потенцирующий эффект в отношении действия морфина. Угнетение СС, которое отмечалось при введении комбинации больших доз морфина, триптофана и флюоксетина, было след-



ствием каталептогенного эффекта. В тех же случаях, когда кататония была менее выражена (малые дозы морфина, триптофан в комбинации с ниазамидом) уменьшалось тормозное действие на СС или демаскировался облегчающий эффект. Оценке истинного действия препарата во многом препятствует общедепрессивное его действие, которое в значительной степени связано с периферическими эффектами триптофана (Patkina, Lapin, 1976).

Таким образом, полученные данные показывают, что в процессе развития зависимости от морфина может происходить качественное и количественное изменение реактивности моноаминергических систем. Имеющиеся факты говорят в пользу того, что наиболее существенную роль в модуляции реакции самораздражения морфином в процессе формирования зависимости имеют антидофаминергические и, в определенной степени, серотонино-позитивные эффекты морфина.

#### ИЗМЕНЕНИЯ В ПОВЕДЕНИИ КРЫС В РЕЗУЛЬТАТЕ ИЗОЛЯЦИИ И ХРОНИЧЕСКОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ЭТАНОЛА

Н. А. ПАТКИНА, В. П. ПОШИВАЛОВ, В. Н. АЛЕКСАНДРОВ,  
Е. Л. КРАВЦОВА

Большинство существующих экспериментальных моделей алкоголизма основано на определении физиологических и поведенческих симптомов, характеризующих эффект этанола и абстинентное состояние у животных, подвергающихся алкогольной интоксикации. При этом основное внимание уделяется реакции на искусственные и натуральные стимулы в индивидуальных условиях. Вместе с тем из клинической литературы известно, что при алкогольной зависимости очень рано и интенсивно модифицируются поведенческие реакции на социальные стимулы (А. А. Портнов, И. Н. Пятницкая, 1971; И. В. Стрельчук, 1973, и др.). Известно также, что аверсивные воздействия внешней среды могут увеличивать потребление этанола (В. М. Банщикова с соавт., 1975 Clark, Polish, 1960). Одним из таких мощных стрессорных факторов является длительная социальная изоляция (А. В. Вальдман с соавт., 1973; В. П. Пошивалов, 1975). В связи с этим, настоящее исследование было предпринято с целью определения характера взаимодействия между потреблением этанола и поведением крыс в условиях изоляционного стресса и выявления особенностей поведенческих реакций (в том числе и на зоосоциальные стимулы) у животных, хронически потребляющих алкоголь.

У всех животных определялось общее поведение в «открытом поле с отверстиями», оценивалось внутривидовое агрессив-



ное поведение при взаимодействии в паре с постоянным партнером, содержащимся в группе, межвидовая агрессия оценивалась по мурицидной и ранацидной реакциям.

### Влияние изоляции на поведение крыс

Первая группа крыс (20 животных) содержалась в изоляции в течение 16 недель. Животные находились в одиночных клетках малого размера, имели свободный доступ к воде и грану-

Таблица 1  
Основные показатели поведения в открытом поле контрольных и экспериментальных крыс

Животные	Показатели				
	Число пересечений квадратов (ЧПК) $M \pm m$	Число заглядываний в отверстия (ЗВО) $M \pm m$	Число выглядываний за край поля (ВЗП) $M \pm m$	Число актов груминга $M \pm m$	Число болюсов $M \pm m$
Контроль 1 группы	$35,8 \pm 7,1^{***}$	$8,5 \pm 2,3^{**}$	$8,8 \pm 4,3^*$	$3,0 \pm 1,5$	$4,8 \pm 2,4$
Контроль 2 группы	$28,7 \pm 5,8^{***}$	$6,5 \pm 1,2^{***}$	$5,0 \pm 1,4^{**}$	$0,9 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,4^{***}$
Контроль 3 группы	$25,5 \pm 4,0^{***}$	$8,2 \pm 1,2^{***}$	$4,8 \pm 0,6^{***}$	$3,6 \pm 0,6^{***}$	$1,3 \pm 0,5^*$
Активные крысы после изоляции:					
1 группа	$14,6 \pm 11,9$	$2,0 \pm 1,3$	$3,8 \pm 2,4$	$1,3 \pm 0,4$	$5,1 \pm 1,6$
2 группа на фоне этанола	$24,8 \pm 2,9^{**}$	$4,0 \pm 0,8^{**}$	$5,2 \pm 1,7^*$	$1,0 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,5$
2 группа на фоне абстиненции	$15,2 \pm 4,8^*$	$3,0 \pm 1,6$	$3,4 \pm 1,2^*$	$0,4 \pm 0,4$	$4,0 \pm 1,1^*$
Пассивные крысы после изоляции:					
1 группа	$2,5 \pm 1,2$	$1,0 \pm 0,6$	$0,6 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,2$	$9,5 \pm 4,0$
2 группа на фоне этанола	$15,4 \pm 5,3^*$	$1,4 \pm 1,2$	$2,0 \pm 0,5^*$	$0,8 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,7$
2 группа на фоне абстиненции	$18,8 \pm 5,9^{**}$	$2,8 \pm 0,5^{**}$	$3,6 \pm 1,3^*$	$1,0 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,5^{**}$
Крысы 3 группы:					
На фоне этанола	$49,4 \pm 5,8^{***}$	$12,3 \pm 1,5^{***}$	$10,6 \pm 1,1^{***}$	$2,5 \pm 0,8^*$	$1,2 \pm 0,6$
На фоне абстиненции	$27,0 \pm 4,9^{***}$	$6,7 \pm 1,3^{***}$	$6,4 \pm 1,6^{**}$	$1,0 \pm 0,4^*$	$3,1 \pm 1,3^*$

Примечание: \* —  $P < 0,005$ ; \*\* —  $P < 0,01$ ; \*\*\* —  $P < 0,001$ .



лированному корму. Длительная социальная изоляция расслаивает популяцию животных на группы. В зависимости от активности в «открытом поле» крысы после изоляции могут быть разделены на активных и пассивных. По отношению к партнеру того же вида они делятся на агрессивных, нейтральных и пассивных, т. е. принципиально на те же группы, что были определены ранее у мышей (В. П. Пошивалов, 1974, 1975).

Частым следствием социальной изоляции являются мурицидные реакции. В этой группе после изоляции животные с мурицидными и ранацидными реакциями были как среди активных по тесту «открытого поля», так и среди пассивных. Общее количество изолянтов с мурицидными реакциями составляло 60%. Важно отметить, что отдельные животные после изоляции демонстрировали страх и реакции избегания мыши, помещенной в клетку. Характерно, что подобное поведение появляется после изоляции не только у крыс, но и у других видов животных (В. П. Пошивалов, 1977).

Все животные 1 группы до изоляции были ранацидными и только у части (20%) произошло нарушение этого вида поведения после изоляции. В контакте с постоянным партнером 20% животных показывали жестокую агрессивность. После атак наблюдались тяжелые повреждения — раны в области шеи. У крыс, не содержащихся в изоляции, драки чаще носят характер ритуала и тяжелые повреждения наступают довольно редко.

Изоляция привела к заметному снижению двигательной и исследовательской активности животных 1 группы (табл. 1), наметилась тенденция к уменьшению актов груминга, увеличению числа болюсов. Все эти изменения особенно резко выражены у пассивных животных, так ЧПК у пассивных крыс после изоляции понизилось на  $33,3 \pm 7,2$  ( $P < 0,001$ ) по сравнению с показателем до изоляции, ЗВО понизилось на  $7,5 \pm 2,4$  ( $P < 0,01$ ).

#### Влияние этанола на поведение изолированных крыс

Крысы 2 группы (10 животных) также содержались в изоляции в течение 16 недель, начиная с 7 недели животные получали 10% раствор этанола. В первую неделю крысам предоставлялся выбор между водой и 10% раствором этанола в градуированных поилках, левое и правое положение которых ежедневно менялось, затем исключали воду. Каждые последующие 12 дней в течение 2—3 дней крысам вновь предоставлялся выбор между водой и 10% раствором этанола.

Изоляция крыс 2 группы в течение 6 недель привела к той же направленности поведенческих изменений, как и у животных 1 группы, однако эти изменения были выражены слабее. В зависимости от активности в «открытом поле» этих животных также удалось разделить на активных и пассивных. ЧПК после 6-недельной изоляции пассивных крыс 2 группы понизилось на



$17,3 \pm 7,1$  ( $P < 0,05$ ) по сравнению с контролем, ЗВО уменьшились на  $4,5 \pm 1,4$  ( $P < 0,05$ ), возросло число крыс с мурицидными реакциями (20%), 7 из 10 животных стали агрессивными в контакте с другой крысой.

На фоне 10-недельного потребления этанола (10% раствор) поведение животных 2 группы заметно активизировалось (табл. 1). В этих условиях продолжающаяся изоляция не вызвала достоверного изменения ЧПК ни у активных, ни у пассивных животных по сравнению с контролем. У пассивных животных 2 группы после изоляции на фоне потребления этанола показатели двигательной и исследовательской активности оказались достоверно большими, чем у пассивных животных 1 группы (табл. 1). В то время как у животных 1 группы после изоляции отмечалась тенденция к нарастанию дефекации в «открытом поле», у крыс 2 группы на фоне потребления этанола число болюсов оказалось меньше контроля у активных на  $1,5 \pm 0,66$  ( $P < 0,05$ ), у пассивных на  $1,9 \pm 0,8$  ( $P < 0,05$ ).

Влияние хронического потребления этанола на агрессивность изолированных крыс было разнонаправленным: у 4 животных агрессивность сохранилась, у 3 исчезла, у остальных трех крыс применение этанола вызвало угнетение разных видов агрессивного поведения. Именно у этих животных позднее всего развилось предпочтение этанола, эти же крысы потребляли наименьшее количество 10% раствора этанола (10—15 мл/день).

У крыс 2 группы даже при первом предъявлении 10% раствора этанола не отмечалось резкой вкусовой аверсии, однако только через 6 недель потребления этанола все животные стали предпочитать его воде.

Лишение этанола в течение 24 часов не вызвало тяжелых соматических признаков абстиненции, только у 4 крыс появилось напряжение мышц, стереотипные жующие движения. Более чувствительными к лишению этанола оказались агрессивные реакции: у 6 животных наблюдалось угнетение агрессивного поведения, у двух крыс, отвечавших на этанол подавлением агрессивности, в абстиненции вновь появились агрессивные реакции.

У активных животных на фоне абстиненции отмечалась тенденция к уменьшению двигательной и исследовательской активности в «открытом поле», тогда как у пассивных крыс была заметна тенденция к активации. В результате различие между активной и пассивной группами сглаживалось (табл. 1). Пассивные животные на фоне абстиненции оказались значительно активнее пассивных изолянтов 1 группы по всем показателям (табл. 1).

#### **Влияние хронического потребления этанола на поведение крыс**

Экспериментальные животные 3 группы (25 крыс) отбирались из третьего и четвертого поколений животных, получавших 10% раствор этанола вместо воды в течение всей жизни. Чет-



вертую группу составили 26 крыс, сходных по возрасту и весу с животными 3 группы. Крысы 3 и 4 групп содержались по 4—5 животных в каждой клетке.

У животных 3 группы на фоне потребления этанола отмечалась та же направленность изменения поведения в «открытом поле», как и у крыс 2 группы, однако эти изменения были выражены сильнее. Так у крыс 3 группы на фоне этанола все показатели двигательной и исследовательской активности были достоверно большими, чем у крыс контрольной 4 группы и у активных животных 2 группы на фоне этанола (табл. 1). Число болюсов у крыс 3 группы в «открытом поле» в период потребления этанола не отличалось достоверно от контрольной 4 группы, но было достоверно меньше, чем у активных (на  $3,2 \pm 0,78$ ,  $P < 0,001$ ) и у пассивных (на  $2,8 \pm 0,9$ ,  $P < 0,01$ ) крыс 2 группы.

При исследовании взаимодействия крыс 3 группы (на фоне потребления этанола) с партнером на разных территориях установлено, что этанол значительно активировал зоосоциальную активность крыс, что проявлялось в увеличении актов взаимодействия (табл. 2). Этанол также заметно активировал исследовательскую активность животных, тестируемых в собственной клетке, что, вероятно, может рассматриваться, как показатель возбуждения от присутствия постороннего животного.

На фоне абстиненции показатели двигательной и исследовательской активности в «открытом поле» крыс 3 группы прибли-

Таблица 2

Показатели поведения крыс при парном взаимодействии

Животные	Показатели				
	Число подъемов на задние лапы	Число перемещений по клетке	Число вертикальных доминирующих поз	Число поз подчинения	Число актов группинга
Взаимодействие в собственной клетке:					
Контрольные крысы 4-ой группы	0	$3,5 \pm 1,2^*$	$8,0 \pm 3,0^*$	$5,5 \pm 2,15$	$4,0 \pm 2,4$
Крысы 3-ей группы на фоне этанола	$4,0 \pm 1,4^*$	$19 \pm 7,2^*$	$17,0 \pm 5,7^*$	$2,0 \pm 2,0$	$5,0 \pm 3,0$
Взаимодействие в клетке партнера:					
Контрольные крысы 4-ой группы	$3,5 \pm 0,9^*$	$1,5 \pm 0,7$	$2,0 \pm 1,1$	$7,5 \pm 1,9^{**}$	$9,0 \pm 2,6^*$
Крысы 3-ей группы на фоне этанола	$3,0 \pm 3,0$	$2,0 \pm 2,0$	$10,0 \pm 3,6^*$	$12,0 \pm 3,5^*$	$1,0 \pm 0,7$

Примечание: \* — изменения достоверны при  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$ .



жались к контрольным и оказались достоверно меньшими, чем на фоне этанола (табл. 1), при этом не было достоверных различий с крысами 2 группы на фоне абстиненции. Число актов груминга у животных 3 группы на фоне абстиненции было ниже, чем в контроле, отмечалась тенденция к нарастанию дефекации. У животных 3 и 4 групп ни в начале, ни в конце эксперимента не проявлялось признаков агрессивности.

Все крысы 3 группы активно потребляли этанол. Была исследована динамика потребления раствора этанола у 7 крыс третьей группы при предоставлении выбора: этанол — вода. При этом использовался 18% раствор этанола, как обладающий большей вкусовой аверсивностью, чем привычный 10% раствор. Животные разделились на две группы. У двух крыс ежедневная доза потребляемого этанола была примерно постоянной, у остальных — намечались периоды «запоев», когда этанола потреблялось много, и периоды малого потребления. В среднем все крысы за сутки выпивали больше воды, чем 18% раствора этанола, за исключением некоторых периодов, особенно во время «запоев». Средняя доза этанола, потребляемая за сутки, колебалась от 0,9 до 7,8 мл/кг веса в пересчете на 100% этанол. Среднее количество жидкости, потребляемое за сутки, составляло у разных крыс от 60 до 87 мл/кг.

Таким образом, длительное предоставление растворов этанола вместо воды для питья привело к выработке активного потребления этанола у животных 2 и 3 групп. Хроническое потребление этанола приводило к активации двигательной и исследовательской активности крыс в «открытом поле», уменьшению дефекации, увеличению числа зоосоциальных взаимодействий. Длительная социальная изоляция разделяла популяцию на группы, приводила к угнетению двигательной и исследовательской активности, увеличивала дефекацию в «открытом поле» и вызывала активацию агрессивного поведения. Данные изменения могут быть следствием стрессового воздействия изоляции (В. П. Пошивалов, 1975). Длительное употребление этанола на фоне изоляции приводило к уменьшению этих изменений, при этом активировались двигательная и исследовательская активность, уменьшалась дефекация, происходила инверсия внутривидовой и межвидовой агрессивности. Лишение этанола в конце эксперимента вызывало противоположное изменение показателей поведения.

Полученные результаты позволяют предположить, что несмотря на значительное влияние хронического потребления этанола на поведение, его действие на фоне длительной изоляции имеет антистрессовую направленность, что может быть причиной повышенного потребления этанола при эмоциональном напряжении.

Александровск  
сия. М., Нау  
Аликметс Л.  
Аликметс Л.  
—1291.  
Аничков С. В.  
1974.  
Банищев В.  
эмоции и вообра  
Бажанов Н.  
Белова Т. И.  
Наука, 1976, 192  
Бравков М.  
Буров Ю. В.  
Буров Ю. В.  
Вальдман А.  
1972.  
Вальдман А.  
зоосоциального  
Вальдман А.  
тонуса. Л., Мед  
Вальдман А.  
1976.  
Вальдман А.  
к анализу внутр  
Вальдман А.  
Вальдман  
эмоций. М., Ме  
Вальдман  
Стресс и его п  
Вальдман  
ряевская Н. В.  
Васильев И.  
торможение ра  
ядра тройничн  
Вихляев Ю.  
кол. и токсико  
Воробьева  
Газа Н. Г.  
Горький, 1972  
Галустьян  
Громова  
1976, 79—87.  
Денисенко  
1963, 67—83.  
Джагац  
средства. М.,  
Дмитриев  
зоосоциально  
Дмитрие  
Дорохов  
средств цент  
Доскин  
просы психо  
Дьяков  
Штинца, 19  
Жарков  
совещ. по а



## УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

- Александровский Ю. А. Состояния психической дезадаптации и их компенсация. М., Наука, 1976.
- Алликметс Л. Х. Ж. высш. нервн. деят., 1972, 3, 597—602.
- Алликметс Л. Х., Жарковский А. М. Ж. высш. нервн. деят., 1975, 6, 1284—1291.
- Аничков С. В. Избирательное действие медиаторных средств. Л., Медицина, 1974.
- Банищikov В. М., Короленко Ц. П., Пивень Б. Н., Трофимова В. В. В кн.: Эмоции и воображение. М., Наука, 1975, 43—50.
- Бажанов Н. Н. В кн.: Обезболивание в стоматологии. М., 1967, 5—10.
- Белова Т. И. В кн.: Актуальные вопросы современной физиологии. М., Наука, 1976, 192—229.
- Бравков М. Ф., Бершадский Б. Г. Физиол. ж. СССР, 1978, 4, 475—482.
- Буров Ю. В. Бюлл. exper. биол., 1970, 5, 66—69.
- Буров Ю. В., Борисенко С. А. Бюлл. exper. биол., 1976, 1, 43—45.
- Вальдман А. В. Нейрофармакология наркотических анальгетиков. Л., Медицина, 1972.
- Вальдман А. В. В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, 7—13.
- Вальдман А. В. Нейрофармакология центральной регуляции сосудистого тонуса. Л., Медицина, 1976.
- Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д. Центральные механизмы боли. Л., Наука, 1976.
- Вальдман А. В., Козловская М. М. В кн.: Нейрофизиологический подход к анализу внутривидового поведения. М., Наука, 1976, 74—110.
- Вальдман А. В., Медведев О. С. Физиол. ж. СССР, 1978, 5, 618—625.
- Вальдман А. В., Звартау Э. Э., Козловская М. М. Психофармакология эмоций. М., Медицина, 1976.
- Вальдман А. В., Звартау Э. Э., Паткина Н. А., Пошивалов В. П. В кн.: Стресс и его патогенетические механизмы. Кишинев, Штиинца, 1973, 15—19.
- Вальдман А. В., Афанасьева Н. Б., Бешимов А., Бравков М. Ф., Петряевская Н. В., Цырлин В. А. Сог. Vasa, 1974, 16, 284—292.
- Васильев Ю. Н. Влияние анальгетиков и наркотиков на пресинаптическое торможение разномодальных афферентов на сегментарном уровне и на уровне ядра тройничного нерва. Автореф. канд. дисс. Л., 1975.
- Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А., Прокудин В. Н., Андронати С. А. Фармакол. и токсикол., 1971, 1, 30—36.
- Воробьева Т. М. Ж. высш. нервн. деят., 1977, 2, 252—261.
- Газа Н. Г. В кн.: 23 Всесоюзн. совещ. по проблемам высш. нервн. деят. Горький, 1972, т. 2, 95.
- Галустьян Г. Э., Прянишников В. А. Бюлл. exper. биол., 1978, 5, 623—626.
- Громова Е. А. В кн.: Актуальные проблемы стресса. Кишинев, Штиинца, 1976, 79—87.
- Денисенко П. П. В кн.: Фармакология нейротропных средств. Л., Медгиз, 1963, 67—83.
- Джагацпаян И. А., Клыгуль Т. А. В кн.: Современные психотропные средства. М., 1970, 3, 101—107.
- Дмитриев А. В. В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, 29—35.
- Дмитриев А. В., Игнатов Ю. Д. Бюлл. exper. биол., 1978, 1, 36—41.
- Дорохова М. И. В кн.: Фармакологическое изучение гипотензивных средств центрального действия. Л., 1975, 59—75.
- Доскин В. А., Лаврентьева Н. А., Мирошников Н. П., Шарай В. Б. Вопросы психологии, 1973, 6, 141—145.
- Дьяков С. Д. В кн.: Стресс и его патогенетические механизмы. Кишинев, Штиинца, 1973, 84—85.
- Жарковский А. М., Алликметс Л. Х., Кываск С. Я. В кн.: Материалы совещ. по актуальн. пробл. психофармакологии. Тарту, 1976, 31—33.



Жукова Д. Я. Значение психотропного компонента в механизме обезболивающего действия анальгетиков. Автореф. канд. дисс. Л., 1973.

Закусов В. В. Фармакология центральных синапсов. М., Медицина, 1973. (Закусов В. В., Островская Р. У., Маркович В. В., Молодавкин Г. М., Булаев В. М.). *Zakusov V. V., Ostrovskaya R. U., Markovitch V. V., Molodavkin G. M., Bulayev V. M. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1975, 214, 188—205.

Звартау Э. Э. В кн.: Нейрофармакологическая регуляция системных процессов. Л., 1974, 30—59.

Звартау Э. Э. В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, 14—21.

Звартау Э. Э. Фармакол. и токсикол., 1978а, 3, 270—274.

Звартау Э. Э. Бюлл. exper. биол., 1978б, 3, 304—307.

Звартау Э. Э. В кн.: Фармакология физиологически активных веществ. М. — Фрунзе, 1978в, 19—21.

Звартау Э. Э., Паткина Н. А. Ж. высш. нервн. деят., 1974, 3, 529—535.

Звартау Э. Э., Паткина Н. А. Ж. высш. нервн. деят., 1978.

Зотов Ю. А. В кн.: 25 Всесоюзн. совещ. по проблемам высш. нервн. деят., Л., Наука, 1977, вып. 2, 55—56.

Иваницкий А. М. Мозговые механизмы оценки сигналов. М., Медицина, 1976.

Игнатов Ю. Д. Влияние анальгетиков и наркотиков на нейрональную систему сегментарного афферентного входа и ее нисходящую регуляцию. Автореф. докт. дисс. Л., 1975.

Игнатов Ю. Д., Васильев Ю. Н. В кн.: Нейрофизиология импульсной активности. Материалы XII Всесоюзн. съезда физиологов, т. 1, Тбилиси, 1975, 22—29.

Игнатов Ю. Д., Дмитриев А. В. Бюлл. exper. биол., 1976, 10, 1158—1161.

Каткова Е. Б. В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, 118—128.

Качаев А. К. В кн.: Руководство по судебной психиатрии. М., Медицина, 1977.

Козловская И. Б. Афферентный контроль произвольных движений. М., Наука, 1976.

Козловская М. М. Экспериментальное изучение действия психотропных средств на системы регуляции эмоционального поведения. Автореф. докт. дисс. Л., 1973.

Козловская М. М. В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, 98—107.

Козловская М. М., Бешимов А. В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, 63—70.

Козловская М. М., Вальдман А. В. В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969, 71—125.

Козловская М. М., Вальдман А. В. В кн.: Экспериментальная нейрофизиология эмоций. Л., Наука, 1972, 173—210.

Козловская М. М., Каткова Е. Б. В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, 108—117.

Кожечкин С. М., Островская Р. У. Бюлл. exper. биол., 1976, 12, 1448—1450.

Крауз В. А., Лапина И. А. Ж. высш. нервн. деят., 1972, 6, 1226—1232.

Кршяк М., Новакова Д., Пацл И., Островская Р. У. Бюлл. exper. биол., 1973, 3, 69—72.

Лакин Г. Ф. Биометрия. М., 1973.

Макаренко Ю. А. Системная организация эмоционального поведения. Автореф. докт. дисс. М., 1973.

Максимович Я. Б., Кресюн В. И. В кн.: Материалы совещ. по актуальн. пробл. психофармакологии. Тарту, 1976, 65—68.

Медведев О. С. Физиол. ж. СССР, 1974, 9, 1473—1476.

Медведев О. С. Физиол. ж. СССР, 1978, 4, 559—562.

Медведев О. С., Степочкина Н. А. Бюлл. exper. биол., 1977, 10, 389—392.

Медведев О. С., Степочкина Н. А. Бюлл. exper. биол., 1977, 4, 395—399.



- Медведев О. С., Степочкина Н. А. Физиол. ж. СССР, 1978, 4, 491—499.
- Миловидов Е. С. Влияние алкалоидов *Rauwolfia serpentina* на вегетативные рефлексы. Автореф. канд. дисс. М., 1963.
- Михайлова Н. Г., Пименова Т. Г. В кн.: Физиологические особенности положительных и отрицательных эмоциональных состояний. М., Наука, 1972, 46—55.
- Науменко Е. В., Попова Н. К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск, Наука, 1975.
- Наумов Н. П. Журн. общ. биол., 1973, 6, 808—817.
- Нестерович Н. А., Петряевская Н. В. В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, 47—54.
- Островская Р. У., Молодавкин Г. М., Порфирьева Р. П., Зубовская А. М. Бюлл. exper. биол., 1975, 3, 50—53.
- Паткина Н. А. В кн.: Нейрофармакологическая регуляция системных процессов. Л., 1974, 93—115.
- Паткина Н. А. В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, 36—40.
- (Паткина Н. А., Лапин И. П.). *Patkina N. A., Lapin I. P. Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1976, 5, 241—245.
- Петухов В. И. В кн.: Кибернетика и математика в фармакологических исследованиях. Л., 1975, 5—10.
- Поляков Л. Е. Статистические методы исследования в медицине и здравоохранении. Л., Медицина, 1971.
- Портнов А. А., Пятницкая И. Н. Клиника алкоголизма. Л., Медицина, 1971.
- Попова Н. К., Науменко Е. В., Колпаков В. Г. Серотонин и поведение. Новосибирск, Наука, 1978.
- Пошивалов В. П. Изучение психотропных свойств анальгетиков, нейролептиков и их комбинаций на различных моделях поведения, вызванного болью и изоляцией. Автореф. канд. дисс. Л., 1973.
- Пошивалов В. П. В кн.: Нейрофармакологическая регуляция системных процессов. Л., 1974, 60—83.
- Пошивалов В. П. В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, 55—62.
- Пошивалов В. П. Патологические последствия социальной изоляции у людей и животных: обзор литературы и собственные экспериментальные наблюдения. Рукопись деп. ВИНТИ, 1977, № 2958-77 деп., 35 с.
- Пошивалов В. П. Фармакол. и токсикол., 1978, 3, 263—266.
- Пошивалов В. П. Этологический атлас для фармакологических исследований на лабораторных грызунах (мыши, крысы). Рукопись деп. ВИНТИ, 1978. № 3164-78 деп., 42 с.
- Пятницкая И. Н. Клиническая наркология. Л., Медицина, 1975.
- Раевский К. С. Фармакология нейролептиков. М., Медицина, 1976.
- Старцев В. Г. В кн.: Фармакология — здравоохранению. Тез. IV Всесоюз. съезда фармакол. Л., 1976, 198.
- Стрельчук И. В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. М., Медицина, 1973.
- Судаков К. В. Эмоциональный стресс и артериальная гипертензия. (Обзор экспериментальных данных). Обзорная информация ВНИИМИ, серия «Терапия». М., 1976.
- Тявокин В. В. Гиподинамия и сердечно-сосудистая патология. Саранск, 1975.
- Цырлин В. А. В кн.: Фармакологическое изучение гипотензивных средств центрального действия. Л., 1975, 27—43.
- Черниговский В. Н. Интерорецепторы. М., Медгиз, 1960.
- Akil H., Liebeskind H. *Brain Res.*, 1975, 94, 279—296.
- Altura B. M., Zweifach B. W. *Angiology*, 1966, 17, 493—502.
- Antonaccio M. J., Halley S. *Neuropharmacology*, 1975, 14, 649—657.
- Bacelli G., Alberti R., Mancina G., Zanchetti A. *Circulat. Res.*, 1976, 38, 30—34.



- Bergamasco B. EEG and Clin. Neurophysiol., 1967, 23, 191.
- Bhargava K. P. In: Recent Advances in Hypertension (Ed. P. Milliez-M. Saffar), 1975, 2, 109—130.
- Biggio G., Casu M., Corda M. G., Vernaleone F., Gessa G. L. Life Sci., 1977, 21, 525—532.
- Black P., Cianci S. N., Marcowitz R. S. Conf. neurol., 1972, 34, 374—381.
- Bolme P., Ngai S. H., Uvnäs B., Wallenberg L. R. Acta physiol. scand., 1967, 70, 334—346.
- Bovard E. M. Perspect. Biol. and Med., 1962, 6, 116—127.
- Bristow J. D., Hanour A. J., Pickering T. G., Sleight P. Cardiovasc. Res., 1969, 3, 476—485.
- Broverman D. M., Klaiber E. L., Vogel W., Kobayashi Y. Psychol. Bull., 1974, 81, 672—694.
- Bülbring E., Burn J. H. J. Physiol., 1935, 83, 483—501.
- Calcutt C. R., Dogett N. S., Speneer P. S. J. Psychopharmacologia, 1971, 21, 111—117.
- (Cannon W.) Кеннон В. Физиология эмоций. Л., Прибой, 1927.
- Cavoll M. N., Lim R. K. S. Arch. Int. Pharmacodyn. et Therap., 1960, 125, 383—403.
- Chalmers J. P. Circul. Res., 1975, 36, 469—480.
- Charpentier J. Psychopharmacol., 1967, 11, 95—121.
- Cheung J., Sladek J. R. J. Comp. Neurol., 1975, 164, 339—359.
- Clark R., Polish E. Science, 1960, 132, 223—224.
- Cook L., Sepinwall J. In: Proc. 6th Int. Congr. Pharmacol., 3, Forssa, Forssan kiriapaiko Oy, 1975, 223—235.
- Costa E., Guidiotti A., Mao C. C., Suria A. Life Sci., 1975, 17, 167—186.
- Cox V. C., Valenstein E. S. Science, 1965, 149, 323—325.
- Dahlström A., Fuxe K. Acta physiol. scand., 1965, 64, 7—41.
- Davis M., Sheard M. H. Europ. J. Pharmacol., 1976, 39, 261—273.
- Demaire C., Coquery J. M. EEG and Clin. Neurophysiol., 1977, 42, 702—704.
- Doba N., Beresford H. R., Reis D. J. Brain Res., 1975, 90, 115—132.
- Dominic J. A., Sinha A. K., Barchas J. D. Europ. J. Pharmacol., 1975, 32, 124—127.
- Eidelberg E., Erspamer R. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1975, 142, 50—57.
- Ellison G. D., Bryan K. S. Neurosci. Letters, 1976, 3, 229—232.
- Felgley D. A., Beakey W., Saynisch M. J. Pharmacol. Biochem. Behav., 1976, 4, 255—258.
- Folkow B., Rubinstein E. H. Acta physiol. scand., 1966, 68, 48—57.
- Folkow B., Lisander B., Wang S. C. Acta physiol. scand., 1966, 68, suppl. 277.
- Fruhstorfer H., Bergström R. M. EEG and Clin. Neurophysiol. 1969, 27, 346—355.
- Fuller R. W., Perry K. W., Molloy B. B. Life Sci., 1974, 15, 1161—1171.
- Fuller R. W., Snoddy H. D., Molloy B. B. Life Sci., 1976, 19, 337—346.
- Furukawa T., Sano T., Kohno Y., Koga M., Nagasaki N. Pharmacol. Biochem. Behav., 1975, 4, 419—425.
- Graeff F. G., Schoenfeld R. I. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, 173, 277—283.
- Grant E., Mackintosh J. Behaviour, 1963, 21, 246—259.
- Gribbin B., Pickering T. G., Sleight P., Peto R. Circul. Res., 1971, 29, 424—431.
- Guyton A. C., Coleman T. G., Bower I. D., Granger H. J. Circul. Res., 1970, 26, suppl. 11, 135—147.
- Haefely W., Kulcsar A., Möhler H., Pieri L., Polc P., Schaffner R. In: Advances in Biochemical Pharmacology, 14, New York, Raven Press, 131—151.
- Hasegawa K. Folia pharmacol. japonica, 1976, 72, 985—990.
- Hervé S., Le Moal M., Cardo B. Behav. Biol., 1976, 16, 353—364.
- Horn A. S., Rodgers J. R. J. Pharm. Pharmac., 1977, 29, 257—265.
- Houser V. P. Pharmacol. Biochem. Behav., 1976, 4, 561—568.
- Hughes J., Kosterlitz H. W. Brit. med. Bull., 1977, 32, 157—161.



- Hyttel J. Psychopharmacology, 1977, 51, 225—233.
- Ischii Y., Homma M., Yoshikawa A., Umezawa H. Arzneimittel Forschung, 1975, 25, 383—385.
- Janowsky D. S., Khaled E. M., Davis J. M. Psychosom. Med., 1974, 36, 248—257.
- Julius S., Pascual A. V., London R. Circulation, 1971, 44, 413—418.
- Jung M. J., Lippert B., Metcalf B. W., Schechter P. J., Böhlen P., Sjoerd-sma A. J. Neurochem., 1977, 28, 717—723.
- Kent E. W., Fedinets P. Brain Res., 1976, 107, 628—632.
- Klorman R., Weissberg R. P., Wiesenfeld A. R. Psychophysiology, 1977, 14, 45—51.
- Klupp H., Knapen F., Otsuka Y., Streller I., Teichmann H. Europ. J. Pharmacol., 1970, 10, 225—229.
- Kovacs G. L., Kishonti J., Lissak K., Telegdy G. Neurosci. Letters, 1976, 3, 305—310.
- (Kramer J. F., Cameron D. C.) Крамер Дж. Ф., Камерон Д. К. (ред.) Руководство по лекарственной зависимости. Женева, ВОЗ, 1976.
- Kuschinsky K. Psychopharmacologia, 1975, 42, 225—229.
- Lacey J. I., Lacey B. C. In: Physiological correlates of emotion. New York, 1970, 205—227.
- Lindgren P., Rosen A., Strandberg P., Uvnäs B. J. Comp. Neurol., 1956, 105, 95—109.
- (Lilly J.) Лилли Дж. В кн.: Механизмы целого мозга. М., Иностранная литература, 1963, 232—247.
- Margules D. L., Stein L. Am. J. Physiol., 1969, 217, 475—480.
- Martin B. Psychol. Bull., 1961, 58, 234—255.
- Mayer D. J., Liebeskind J. C. Brain Res., 1974, 68, 73—94.
- Mayer D. J., Price D. D. Pain, 1976, 2, 379—404.
- McAllen R. M. J. Physiol., 1976, 257, 45—46.
- Messing R., Yttle L. D. Pain, 1977, 4, 1—21.
- Miczek K. Psychopharmacologia, 1974, 39, 275—301.
- Mora de la M. P., Fuxe K., Agnati L. F., Hökfelt T., Ljundahl A. In: Proc. 6th Int. Congr. Pharmacol., Abstracts, Forssa, Forssan kiriappaiko Oy, 1975, 174.
- Obrist P., Howard J. L., Lawler J. E., Galosy R. A., Meyers K. A., Gaebelein C. J. In: Cardiovascular Psycho-physiology: Current Issues in Response Mechanisms, Biofeedback and Methodology. Eds. P. A. Obrist, A. H. Black. J. Brener and L. V. DiCara. Chicago, Aldine, 1974, 136—162.
- Okada F., Saito Y., Fujieda T., Yamashita I. Nature, 1972, 238, 355—356.
- Olds J., Olds M. Am. J. Physiol., 1962, 205, 803—810.
- Papeschi R., Theiss P., Merz A. Arzneimittel Forschung, 1974, 24, 1017—1019.
- Poschel B. P. H., Ninteman F. W., McLean J. R., Potoczak D. Life Sci., 1974, 15, 1515—1522.
- Pert A., Yaksh T. Brain Res., 1974, 80, 135—140.
- Pradhan S. N., Dutta S. N. Int. Rev. Neurobiol., New York — London, 1971, 14, 173—231.
- Reunolds D. V. Science, 1968, 164, 444—445.
- Ritter W., Simson R., Vaughan H. G. EEG and Clin. Neurophysiol., 1972, 33, 547—555.
- Ross S. B., Ögren S. O. J. Pharm. Pharmac., 1976, 28, 590—592.
- Routenberg A., Olds J. J. Compar. Physiol. Psychol., 1966, 62, 250—255.
- Sanders-Buch E., Bushing J. A., Sulser F. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1975, 192, 33—41.
- Sannerstedt R. In: Beta-blockers — present status and future prospects. Ed. W. Schweiser, Hans Huber Publishers, Bern, Stuttgart, Vienna, 1974, 51—67.
- Saper C. B., Loewy A. D., Swanson L. W., Cowan W. M. Brain Res., 1976, 117, 295—322.
- Sasame H. A. e. a. J. Neurochem., 1972, 19, 1953—1957.



- Sato A., Schmidt R. F. *Physiol. Rev.*, 1973, 53, 916—947.
- Schmitt H., Schmitt H., Boissier J. R., Guidicelli J. F., Fichelle J. *Europ. J. Pharmacol.*, 1968, 2, 340—346.
- Sherwin J. *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1971, 30, 445—452.
- Silverman P. *Brit. J. Pharmacol.*, 1965, 24, 579—590.
- Smyth H. S., Sleight P., Pickering G. W. *Circulat. Res.*, 1969, 24, 109—121.
- Snyder S. H. *Nature*, 1975, 257, 185—189.
- Spigel I. M., McDonald T. *Animal Learning and Behav.*, 1974, 2, 165—167.
- Srebro B., Lorens S. A. *Brain Res.*, 1975, 84, 303—325.
- Stark P., Boyd E. S., Fuller R. W. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1964, 146, 147—153.
- Stein L., Wise C. D. In: *Serotonin — New Vistas. Biochem. and Behavioral and Clin. Stud.*, Amsterdam — New York, 1974, 281—291.
- Stein L., Wise C. D., Belluzzi J. D. In: *Advances in Biochemical Pharmacology*, New York, Raven Press, 1975, 14, 29—44.
- Takashi Y., Keiji N. *Jap. J. Pharmacol.*, 1976, 26, suppl., 97.
- Valenstein E. J. *Compar. Physiol. Psychol.*, 1965, 60, 20—30.
- Valzelli L. *Psychopharmacologia*, 1973, 31, 305—320.
- Vermes I., Telegdy G. *Acta physiol. Acad. sci. Hung.*, 1972, 42, 49—59.
- Vermes I., Telegdy G., Lissak K. *Acta physiol. Acad. sci. Hung.*, 1974, 45, 217—224.
- Welch B., Welch A. In: *Aggressive Behaviour*, New York, 1969, 188.
- Wise C. D., Berger B. D., Stein L. *Science*, 1972, 177, 180—183.
- Wong D. T., Bymaster F. P., Horng J. S., Molloy B. B. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1975, 193, 804—811.
- Yunger L. M., Harvey J. A. J. *Comp. Physiol. Psychol.*, 1973, 83, 173—183.
- Zanchetti A., Baccelli G., Mancina G., Ellison G. B. In: *Physiology, Emotion and Psychosomatic Illness. Ciba Foundation Symposium 8 (new Series)*, 1972, 201—223.

УДК 615.015  
Нейрофарма  
Вальдман А  
стресса и лекарс

УДК 615.015  
Оценка эф  
ным потенциа  
рофармакологи  
симости. Л., 197

Изучались  
ловека при эмо  
торов (дiazепан  
ческие коррелят  
ция в эффектив  
сигнальной знач  
Табл. 1, при

УДК 615.015  
Сравнитель  
бензодиазепино  
рнев А. В., Д  
тические аспек  
1978, 19—27.

Проведено  
бензодиазепино  
состояния эмоц  
лечебных проце  
ных препаратом  
меньшим — окс  
ках исследован  
на структуру  
ческим раздра  
реакции живот  
ционального ко  
Торможение э  
более выражен  
чительно снижа  
боли.

Табл. 2. Р

УДК 615.015  
Психо- и  
его роли в ф  
генеза. В а с и  
Нейрофармако  
зависимости. Л

В хрониче  
ния показано,  
угнетает боле  
зуба. Антино  
вании эмоцион



УДК 615.015

**Нейрофармакологические аспекты проблемы эмоционального стресса.** Вальдман А. В. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 7—13.

УДК 615.015

**Оценка эффекта транквилизаторов в стрессогенной ситуации по вызванным потенциалам коры головного мозга.** Мартынихин А. В. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 13—18.

Изучались изменения вызванных потенциалов коры головного мозга человека при эмоциональном напряжении до и после введения транквилизаторов (диазепам, хлордиазепоксид, феназепам). Показаны электрофизиологические корреляты транквилизирующего эффекта препаратов. Выявлены различия в эффектах препаратов на процессы концентрации внимания и оценки сигнальной значимости стимула.

Табл. 1, рис. 3.

УДК 615.015

**Сравнительное изучение стресс-протективного действия транквилизаторов бензодиазепинового ряда в условиях клиники и в эксперименте.** Дмитриев А. В., Дулинец Л. А., Игнатов Ю. Д. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 19—27.

Проведено сравнительное изучение эффективности транквилизаторов бензодиазепинового ряда (диазепам, нитразепам, оксазепам) в устранении состояния эмоционального напряжения, вызванного ожиданием и проведением лечебных процедур в клинике терапевтической стоматологии. В ряду изученных препаратов диазепам обладает наиболее сильным эффектом, несколько меньшим — оксазепам и нитразепам. В хронических экспериментах на кошках исследованы особенности влияния бензодиазепиновых транквилизаторов на структуру острой эмоционально-стрессовой реакции, вызванной электрическим раздражением пульпы зуба. Установлено, что уменьшение ответной реакции животных при действии препаратов обусловлено подавлением эмоционального компонента боли, в то время как болевой порог не изменяется. Торможение эмоционально-поведенческих проявлений болевой реакции наиболее выражено при введении диазепама. Диазепам и лоразепам также значительно снижают состояние эмоционального напряжения в период ожидания боли.

Табл. 2. Рис. 1.

УДК 615.015

✓ **Психо- и нейрофизиологический анализ антиноцицептивного эффекта и его роли в фармакологической коррекции эмоционального стресса болевого генеза.** Васильев Ю. Н., Дмитриев А. В., Игнатов Ю. Д. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 27—38.

В хронических экспериментах на кошках в условиях свободного поведения показано, что стимуляция центрального серого вещества среднего мозга угнетает болевую реакцию, вызванную раздражением кожного нерва и пульпы зуба. Антиноцицептивный эффект проявлялся в последовательном исчезновении эмоционально-поведенческих, вегето-моторных и в последнюю очередь



пороговых компонентов болевой реакции. Анальгетики (морфин, промедол, фентанил) способствовали проявлению и усиливали выраженность центральной анальгезии. Транквилизаторы (диазепам, нитразепам, оксазепам) обладали слабовыраженным потенцирующим эффектом. В острых опытах показано, что раздражение центрального серого вещества в режиме стимулов, вызывающих анальгезию у животных в хронических экспериментах, подавляет фоновую и вызванную ноцицептивным воздействием активность нейронов дорсального рога спинного мозга. Морфин в субанальгетических дозах резко усиливал эффект центральной стимуляции.

Табл. 1, рис. 4.

УДК 615.015

**Некоторые аспекты изучения роли серотонинергических и холинергических нейромедиаторных систем при стрессе.** Андреев Б. В., Васильев Ю. Н., Косинский В. П., Марусов И. В. В сб. *Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости*. Л., 1978, 38—48.

Предполагается, что одним из путей для изучения роли нейромедиаторных систем при стрессе и механизмов реализации антистрессорного эффекта может быть комплексный анализ, учитывающий не только вовлечение данных нейрохимических механизмов в стресс-реакцию, но и их роль в опосредовании эмоциональной реактивности, в реализации влияний систем позитивного и негативного подкрепления. На основании собственных экспериментальных данных с использованием серотонин- и холинергических веществ авторы допускают, что активация центральных серотонин- и холинореактивных процессов может иметь защитное, стресс-протективное значение.

Табл. 1. Рис. 2.

УДК 615.015

**Нейрохимические механизмы антиноцицептивного эффекта, возникающего при стимуляции глубоких структур мозга.** Морозова А. С. В сб. *Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости*. Л., 1978, 48—56.

В экспериментах на крысах установлено, что электрическая стимуляция определенных зон среднего мозга крысы угнетает болевую реакцию электрического генеза. Антиноцицептивный эффект центральной стимуляции проявляется, в первую очередь, угнетением эмоционально-аффективных признаков болевого реагирования. Центральное обезболивание выявляется и усиливается при внутримозговом введении серотонина, частично прозерина, но не дофамина. Обсуждаются возможные нейрохимические механизмы антиноцицептивного эффекта стимуляции мозга крысы.

Табл. 3. Рис. 1.

УДК 615.015

**Анализ роли серотонина и гамма-аминомасляной кислоты в эффекте диазепама на систему «награды».** Андреев Б. В., Аршанский Е. Ш., Галустьян Г. Э., Марусов И. В. В сб. *Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости*. Л., 1978, 56—60.

В опытах на крысах с использованием методики самостимуляции (СС) изучено значение серотонин- и ГАМК-ергических процессов для эффекта диазепама на активность системы «награды». Показано, что диазепам инверсирует угнетающее влияние на СС ингибитора обратного захвата серотонина циталопрама и ГАМК-негативных препаратов тиосемикарбазида и пикротока. Вместе с тем комбинация ингибитора ГАМК-трансаминазы гамма-аце-



тилен-ГАМК (ГА-ГАМК) с диазепамом не приводила к усилению активирующего влияния последнего. Методами количественной гистохимии показано, что диазепам обладает сходным с ГА-ГАМК влиянием на ГАМК-трансаминазу в коре мозжечка, но не в гиппокампе. Полученные данные обсуждаются в плане участия серотонин- и ГАМК-ергических процессов в эффекте диазепама на систему «награды».

Табл. 2. Рис. 1.

УДК 615.015

**Анализ эффектов транквилизаторов в ситуации эмоционального напряжения, вызванного одновременным раздражением систем позитивного и негативного подкрепления мозга.** Киселева О. В. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 61—66.

В условиях эмоционального напряжения, вызванного конфликтной ситуацией при одновременной электрической стимуляции систем позитивного и негативного подкрепления мозга, исследовался баланс активности этих систем, а также влияние ряда транквилизаторов на их взаимодействие. Показано, что эмоционально-негативные стимулы низкой интенсивности могут привести к повышению возбудимости эмоционально-позитивных структур. Изучена сравнительная выраженность эффекта препаратов, выявлено, что диазепам и хлордиазепоксид смещают баланс активности систем подкрепления в сторону системы «награды».

Табл. 3. Рис. 1.

УДК 615.015

**Значение эмоционального напряжения и его модуляции для реализации поведения избегания стресс-ситуации в связи с типологическими свойствами животных.** Козловская М. М. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 66—77.

В модельных опытах на кошках, типологическая принадлежность которых определялась предварительно, выявлено различное влияние эмоционального напряжения на реализацию отдельных компонентов (латенция начала целенаправленных действий, активный выбор пути избегания, реализация плана поведения, преодоление препятствий на пути избегания и др.) поведения избегания стрессорной ситуации животными с разными типологическими свойствами. Выявлено также различие эффекта транквилизаторов на структуру поведенческой реакции, связанное как с индивидуальным спектром психотропной активности препаратов, так и с характером исходного реагирования особи в стресс-ситуации.

Табл. 5.

УДК 615.015

**Количественный анализ влияния психотропных средств на эмоционально-стрессовую поведенческую реакцию.** Каткова Е. Б. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 77—88.

С помощью корреляционного анализа изучена структура эмоционально-стрессовой аффективной реакции, вызванной электростимуляцией негативных зон гипоталамуса. Выявлены количественные различия в действии ряда нейрорегуляторов на отдельные проявления этой реакции. Антистрессовый и соборолептический эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов оценены с учетом психофизиологической структуры эмоционального поведения животных. Обосновывается необходимость дифференцированного подхода к выбору оптимально эффективного препарата в условиях эмоционального стресса.

Табл. 6.



УДК 615.015

**Нейрофармакологические аспекты регуляции патологических поведенческих последствий хронического психосоциального стресса.** Пошивалов В. П. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 88—101.

Представлены результаты ЭВМ-анализа поведения животных, показывающие изменения взаимосвязи и последовательности поведенческих актов, их направленности, а также адекватности ситуационного реагирования животных после хронического эмоционального стресса длительной изоляции (ЭСДИ). Эти результаты трактуются в плане десоциализирующих эффектов ЭСДИ. Получены данные о эффективности экспериментальной терапии последствий ЭСДИ интегративным показателем которой предлагается использовать «ресоциализирующий» (нормализующий) внутривидовое поведение эффект психотропных средств (ПС). Представлен нейрофармакологический анализ ресоциализирующего эффекта ПС.

Табл. 3. Рис. 4.

УДК 615.015

**Динамика эмоционально-стрессовой реакции у животных в условиях длительного эмоционального напряжения на фоне постоянного введения транквилизаторов.** Петряевская Н. В., Нестерович Н. А. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 101—109.

Представлены результаты, показывающие, что постоянное введение диазепама и метамизила в условиях многократно повторяющейся конфликтной ситуации вызывают определенные изменения динамики течения хронической эмоционально-стрессовой реакции.

Рис. 2.

УДК 615.015

**Механизм возникновения ложноадаптационных вегетативных реакций при экспериментальном эмоциональном стрессе.** Медведев О. С., Степочкина Н. А., Дорохова М. И. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 109—117.

Значительная прессорная реакция, возникающая у интактных кошек как при физической нагрузке, иммобилизации, так и при кураризации, обусловлена увеличением периферического сосудистого сопротивления. Анализ изменений гемодинамики при иммобилизации свидетельствует об участии в этом процессе тех же центральных механизмов, которые в норме обеспечивают адаптацию сердечно-сосудистой системы к физической работе. Однако, при иммобилизации отсутствует само мышечное напряжение, и поэтому гемодинамические реакции метаболически не обоснованы и являются ложноадаптационными. Отсутствие рефлекторного компонента в механизме возникновения ложноадаптационных реакций делает возможным их избирательное регулирование фармакологическими средствами.

Табл. 1. Рис. 2.

УДК 615.015

**Влияние центральных гипотензивных средств на адаптационные гемодинамические реакции, вызванные раздражением «эмоциогенных» зон гипоталамуса.** Дорохова М. И. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 118—127.

В работе исследовано действие ряда гипотензивных средств на холинергическую вазодилатацию (ХВД), возникающую при стимуляции зон «защиты»



гипоталамуса и являющуюся приспособительной гемодинамической реакцией при стрессовых состояниях. Показана неоднородность гипотензивных средств в отношении ХВД: катапресан и обзидан увеличивают эту реакцию, диазепам — не изменяет, резерпин — угнетает. Сделан вывод об участии адренергической медиации в центральных механизмах интеграции ХВД.  
Табл. 2. Рис. 3.

УДК 615.015

**Фармакологическое изучение регуляции барорецепторных рефлексов при активации структур гипоталамуса.** Екимов Е. Н., Цырлин В. А. В сб. *Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости*. Л., 1978, 127—134.

Исследовалось влияние нейротропных средств на изменение барорецепторных рефлексов, обусловленные электрическим раздражением структур гипоталамуса. Показано, что диазепам, этаминал натрия и оксидин уменьшают сосудистые ответы, вызванные стимуляцией гипоталамуса, не только за счет непосредственного угнетения процессов нисходящей активации сегментарных вазомоторных нейронов, но и вследствие подавления гипоталамической модуляции барорецепторных рефлексов. В то же время, соединения с центральным адренопозитивным эффектом не влияют на изменения барорефлексов, вызванных раздражением гипоталамуса.

Табл. 2.

УДК 615.015

**Фармакологическая коррекция изменений гомеостатических механизмов регуляции гемодинамики, обусловленных острым эмоциональным стрессом у животных в условиях свободного поведения.** Бравков М. Ф., Цырлин В. А. В сб. *Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости*. Л., 1978, 134—142.

В опытах на бодрствующих кошках, находящихся в условиях свободного поведения, изучено влияние нейропсихотропных соединений на барорефлекторную регуляцию частоты сердечных сокращений и изменения барорецепторных рефлексов, обусловленных эмоциональным стрессом. Показано, что при эмоциональном напряжении, приводящем к развитию гипертензивной реакции, наблюдается подавление барорефлекторной брадикардии. Сделано заключение, что одним из механизмов возникновения гипертензии при эмоциональном стрессе является подавление барорецепторных рефлексов, а антигипертензивный эффект нейротропных соединений во многом обусловлен восстановлением функции барорецепторных рефлексов.

Табл. 2. Рис. 1.

УДК 615.015

**Экспериментальное изучение роли эмоционально-негативных и эмоционально-позитивных систем мозга в механизме лекарственной зависимости.** Звартау Э. Э. В сб. *Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости*. Л., 1978, 143—158.

Сформулирована концепция о роли положительного и отрицательного подкрепления в механизме лекарственной зависимости. Экспериментально показана способность ряда лекарств, вызывающих зависимость (ЛВЗ), подавлять эмоционально-негативные эффекты на моделях реакций активного и пассивного избегания при центральной и периферической аверсивной стимуляции, защитных реакций, вызванных электрическим раздражением мозга. Выявлена способность ЛВЗ активировать эмоционально-позитивные эффекты раздраже-



ния мозга. Показана высокая чувствительность реакции самостимуляции к состоянию абстиненции при лишении ЛВЗ у зависимых животных. Вещества, облегчающие эффекты «награды», служили подкреплением в опытах с внутривенным самовведением ЛВЗ.

Табл. 7. Рис. 3.

УДК 615.015

**Эмоционально-позитивные реакции при хроническом введении морфина и действие моноаминергических средств.** Звартау Э. Э. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 159—163.

В опытах на крысах исследовано влияние морфина и состояния его лишения на эмоционально-позитивные эффекты электрической стимуляции гипоталамуса в процессе формирования зависимости. Анализировалось участие моноаминергических механизмов в данных эффектах при сочетанном введении морфина с галоперидолом, ДОФА, дисульфирамом, амантадином, триптофаном, флюоксетином. Морфин облегчал реакцию самостимуляции (СС). В периоде абстиненции изменение СС носило двухфазный характер в зависимости от срока и степени зависимости. Показано, что в процессе развития зависимости от морфина происходит качественное и количественное изменение реактивности моноаминергических систем. В модуляции СС морфином в процессе формирования зависимости существенны антидофаминергические и, в определенной степени, серотонино-позитивные эффекты морфина.

Табл. 2. Рис. 1.

УДК 615.015

**Изменения в поведении крыс в результате изоляции и хронического потребления этанола.** Паткина Н. А., Пошивалов В. П., Александров В. Н., Кравцова Е. Л. В сб. Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, 163—168.

В работе проведено сопоставление поведенческих изменений у крыс в условиях хронического потребления этанола и социальной изоляции. Показано активирующее влияние хронического потребления этанола на исследовательское и общее двигательное поведение. Изменения поведения после изоляции связываются со стрессовым характером данного воздействия. При сочетании изоляции и хронического потребления этанола отмечалось уменьшение угнетающего влияния изоляции на поведение.

Табл. 2.

Предисл  
Вальдм  
нального ст  
Мартын  
ной ситуаци  
Дмитри  
чение стрес  
вого ряда  
Василь  
физиологич  
макологи  
Андрее  
Некоторые  
ских нейро  
Мороз  
эффекта, в  
Андрее  
Анализ ро  
дiazепама  
Кисел  
ционально  
стем пози  
Козло  
дуляции  
с типолог  
Катко  
на эмоци  
Поши  
логически  
стресса  
Петр  
совой ре  
напряжен  
Медв  
никновен  
ментальн  
Поре



## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Вальдман А. В. Нейрофармакологические аспекты проблемы эмоционального стресса	7
Мартынихин А. В. Оценка эффекта транквилизаторов в стрессогенной ситуации по вызванным потенциалам коры головного мозга	13
Дмитриев А. В., Дулинец Л. А., Игнатов Ю. Д. Сравнительное изучение стресс-протективного действия транквилизаторов бензодиазепиновой ряда в условиях клиники и в эксперименте	19
Васильев Ю. Н., Дмитриев А. В., Игнатов Ю. Д. Психо- и нейрофизиологический анализ антиноцицептивного эффекта и его роли в фармакологической коррекции эмоционального стресса болевого генеза	27
Андреев Б. В., Васильев Ю. Н., Косинский В. П., Марусов И. В. Некоторые аспекты изучения роли серотонинергических и холинергических нейромедиаторных систем при стрессе	38
Морозова А. С. Нейрохимические механизмы антиноцицептивного эффекта, возникающего при стимуляции глубоких структур мозга	48
Андреев Б. В., Аршанский Е. Ш., Галустьян Г. Э., Марусов И. В. Анализ роли серотонина и гамма-аминомасляной кислоты в эффекте диазепама на систему «награды»	56
Киселева О. В. Анализ эффектов транквилизаторов в ситуации эмоционального напряжения, вызванного одновременным раздражением систем позитивного и негативного подкрепления мозга	61
Козловская М. М. Значение эмоционального напряжения и его модуляции для реализации поведения избегания стресс-ситуации в связи с типологическими свойствами животных	66
Каткова Е. Б. Количественный анализ влияния психотропных средств на эмоционально-стрессовую поведенческую реакцию	77
Пошивалов В. П. Нейрофармакологические аспекты регуляции патологических поведенческих последствий хронического психосоциального стресса	88
Петряевская Н. В., Нестерович Н. А. Динамика эмоционально-стрессовой реакции у животных в условиях длительного эмоционального напряжения на фоне постоянного введения транквилизаторов	101
Медведев О. С., Степочкина Н. А., Дорохова М. И. Механизм возникновения ложноадаптационных вегетативных реакций при экспериментальном эмоциональном стрессе	109
Дорохова М. И. Влияние центральных гипотензивных средств на адаптационные гемодинамические реакции, вызванные раздражением эмоциогенных зон гипоталамуса	118
Екимов Е. Н., Цырлин В. А. Фармакологическое изучение регуляции барорецепторных рефлексов при активации структур гипоталамуса	127
Бравков М. Ф., Цырлин В. А. Фармакологическая коррекция изменений гомеостатических механизмов регуляции гемодинамики, обусловленных острым эмоциональным стрессом у животных в условиях свободного поведения	134
	181



Звартау Э. Э. Экспериментальное изучение роли эмоционально-негативных и эмоционально-позитивных систем мозга в механизме лекарственной зависимости . . . . .	143
Звартау Э. Э. Эмоционально-позитивные реакции при хроническом введении морфина и действие моноаминергических средств . . . . .	159
Паткина Н. А., Пошивалов В. П., Александров В. Н., Кравцова Е. Л. Изменения в поведении крыс в результате изоляции и хронического потребления этанола . . . . .	163

## CONTENTS

	Pages
Preface . . . . .	5
Valdman A. V. Neuropharmacological aspects of the problem of emotional stress . . . . .	7
Martynikhin A. V. Estimation of tranquillizers effect in stress-situation by cortical evoked potentials . . . . .	13
Dmitriev A. V., Dulinetz L. A., Ignatov Yu. D. Comparative study of stress-protective action of benzodiazepine tranquillizers under clinical and experimental conditions . . . . .	19
Vasiljev Yu. N., Dmitriev A. V., Ignatov Yu. D. Psycho- and neurophysiological analysis of antinociceptive effect and its role in pharmacological correction of pain-provoked emotional stress . . . . .	27
Andreev B. V., Vasiljev Yu. N., Kosinsky V. P., Marusov I. V. Some aspects of studies of the role of serotonergic and cholinergic neurotransmitter systems in stress . . . . .	38
Morosova A. S. Neurochemical mechanisms of antinociceptive effect evoked by deep brain structures stimulation . . . . .	
Andreev B. V., Arshansky E. Sh., Galustyan G. E., Marusov I. V. Analysis of the role of serotonin and GABA in influence of diazepam on reward system . . . . .	56
Kiseleva O. V. Analysis of tranquillizers effect in situation of emotional stress produced by simultaneous stimulation of the systems of positive and negative reinforcement . . . . .	61
Kozlovskaya M. M. The role of emotional tension and its modulation in realization of behavior of stress-situation avoidance with special reference to typological peculiarities of animals . . . . .	66
Katkova E. B. Quantitative analysis of the action of psychotropic drugs on emotional-stress behavioral reaction . . . . .	77
Poshivalov V. P. Neuropharmacological aspects of the regulation of pathological consequences of chronic psychosocial stress . . . . .	88
Petriaevskaya N. V., Nesterovitch N. A. Dynamics of the emotional stress reaction in animals under the conditions of long-lasting emotional tension during continuous tranquillizers administration . . . . .	101
Medvedev O. S., Stepanchikina N. A., Dorokhova M. I. Mechanism of pseudoadaptive autonomic reactions in experimental emotional stress . . . . .	109
Dorokhova M. I. Influence of central hypotensive drugs on adaptive haemodynamic reactions produced by emotigenic hypothalamic zones stimulation . . . . .	118
Ekimov E. N., Tzyrlin V. A. Pharmacological study of baroreceptor reflex regulation under hypothalamic stimulation . . . . .	127
Bravkov M. F., Tzyrlin V. A. Pharmacological correction of the changes of homeostatic mechanisms of haemodynamic regulation under the conditions of emotional stress in freely moving animals . . . . .	134

Zwartau E. E. Experimental and emotionally-negative drug dependence . . . . .  
Zwartau E. E. Postadministration and act . . . . .  
Patkina N. A., Post . . . . .  
Changes in behavior . . . . .  
consumption . . . . .

Сдано в набор 23  
Формат бума  
Гарнитура литера  
Типография №



Zvartau E. E. Experimental study of the role of emotionally-positive and emotionally-negative systems of the brain in mechanisms of the drug dependence . . . . .	143
Zvartau E. E. Positive emotional reactions under chronic morphine administration and action of monoaminergic compounds . . . . .	159
Patkina N. A., Poshivalov V. P., Alexandrov V. N., Kravtsova E. L. Changes in behavior of rats under zoosocial isolation and chronic alcohol consumption . . . . .	163

Сдано в набор 23.08.78.

Подписано в печать 27.12.78.

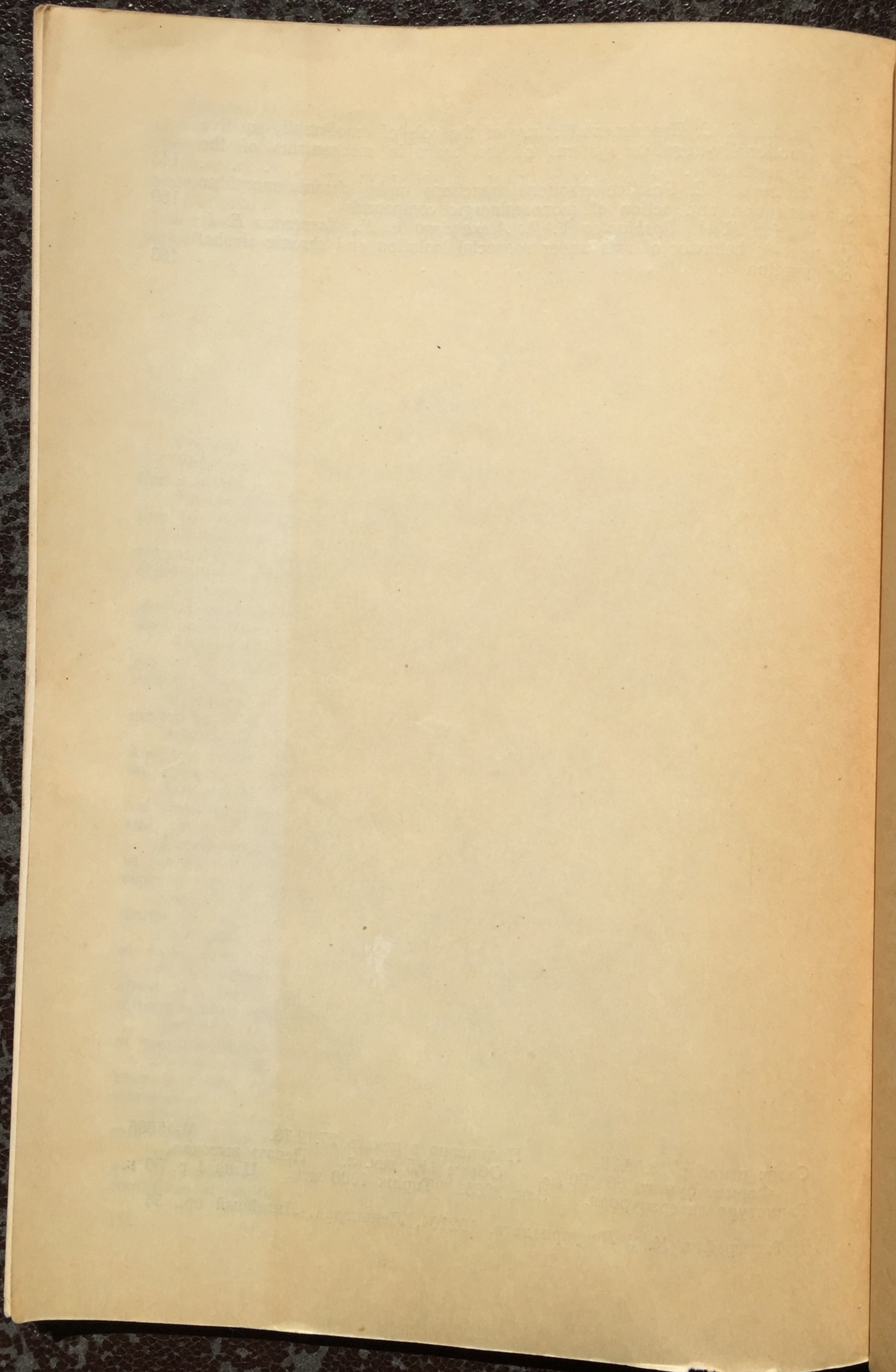
М-15665.

Формат бумаги 60×90<sup>1/16</sup>.  
Гарнитура литературная.

Объем 11,5 печ. л. Печать высокая.  
Зак. 2265. Тираж 1000 экз. Цена 1 р. 50 к.

Типография № 2 Ленуприздата. 192104, Ленинград, Литейный пр., 55







1 руб. 50 коп.



1 руб. 50 коп.